

**Über die Reaktion von
Oxazolinen, Thiazolinen und
 α -Aminosäuren mit Thiolen und
Thiolsäuren**

Karl Kuchinka

1960



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554020_0050

**Über die Reaktion von Oxazolinen,
Thiazolinen und α -Aminosäuren mit
Thiolen und Thiolsäuren**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Karl Kuchinka
Mährisch-Ostrau

München 1960

Berichterstatter: 1. Professor Dr. H. BEHRINGER
 2. Professor Dr. R. HUISGEN

Tag der mündlichen Prüfung: 29. Juni 1960



Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juni 1958 bis Januar 1960 im Chemischen Laboratorium der Universität München auf Vorschlag und unter Leitung von Herrn Professor Dr. H. Behringer ausgeführt.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. H. Behringer für die wohlwollende Unterstützung und Bemühungen um meine Arbeit danken.

Ebenso danke ich Herrn Professor Dr. R. Huisgen für die Förderung meiner Ausbildung.

Mein Dank gebührt auch Herrn Professor Dr. E. Schmidt für die freundliche Unterstützung und Beratung bei einer neuen Darstellungsmethode von Oxazolidothionen und Herrn Dozent Dr. I. Ugi für die wertvolle Hilfe bei der Auswertung von IR-Spektren.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Über die Reaktion von Oxazolinen mit Thiolen	9
Versuche dazu	46
II. Über die Reaktion von Thiazolinen mit Thiolen	21
Versuche dazu	70
III. Über die Reaktion von Thiohydantoinsäuren mit Thioessigsäure	28
Versuche dazu	74
IV. Über die Reaktion von Azlactonen und Aminosäuren mit Thioessigsäure	35
Versuche dazu	81
V. Über die Reaktion von Isoxazolonen mit Thioessigsäure	40
Versuche dazu	88
VI. FRIEDEL-CRAFT'sche Reaktion mit aliphatischen Disulfiden	42
Versuche dazu	91
IR- und UV-Spektren	95
Literaturverzeichnis	100

EINLEITUNG

Proteine können nach L. HAUSER (15) mit Thioessigsäure geschwefelt werden, ähnlich wie dies bei einigen Polyamiden des Typs Nylon-Perlon möglich ist.

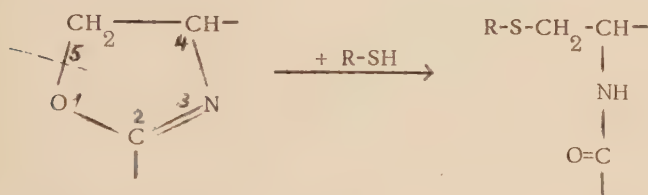
F. KLEEKAMM (12) klärte die Reaktion von synthetischen Polyamiden mit Thioessigsäure weitgehend auf. Zum Fall der Proteinschwefelung identifizierte J. BAUDISCH (2) einen Teil des eingeführten Schwefels als Cyst(e)in- bzw. β -Methyl-cyst(e)in-Schwefel. In Modellversuchen zeigte er ferner, dass auch bei der Behandlung von Serin bzw. Threonin mit Thioessigsäure (Cyst(e)in bzw. β -Methyl-cyst(e)in entsteht. Für diese Reaktion vermutete er eine primäre Bildung von Oxazolinen, welche auch als Strukturelemente in Proteinen diskutiert werden. Ein Großteil des eingeführten Protein-Schwefels muss jedoch anders gebunden sein, möglicherweise als Thioamid-, Thiazolon- oder Thiazol-Schwefel.

In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb die Reaktionsweise von Oxazolinen und Thiazolinen mit Thiolen eingehend untersucht, die Entstehung von Thiazolen bei der Behandlung von α -Aminosäuren mit Thioessigsäure nachgewiesen und neue Darstellungsmethoden für 2-Amino-5-mercapto-thiazole und Aryl-alkyl-thioäther gefunden.

THEORETISCHER TEIL

I. ÜBER DIE REAKTION VON OXAZOLINEN MIT THIOLEN

Thiole reagieren mit 2-Oxazolinen in der Regel unter Ringspaltung in 1-5-Stellung:



E. FRY (1) beobachtete, dass 2-Phenyl-oxazolin-carbonsäure-4 mit Schwefelwasserstoff in trockenem Pyridin in geringer Menge ein Cystein-Derivat geben kann)¹⁾. Bei der Umsetzung aromatischer Thioisäuren mit 2-Phenylloxazolin erhielt er in exothermer Reaktion ausschliesslich Derivate des Cysteamins.

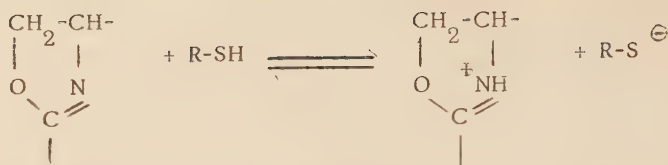
J. BAUDISCH (2) stellte eine analoge Reaktion mit Thioessigsäure fest. Ferner brachte er 2-Methyloxazolin mit Thiobenzoessäure und 2-Phenyl-oxazolin-carbonsäure-4-isopropylester sowohl mit Thioessigsäure als auch mit p-Thiokresol zur Umsetzung. Ebenso reagiert Äthylmercaptan mit 2-Methyloxazolin. Ausnahmslos erfolgt Ringöffnung in 1-5-Stellung unter Bildung von Cysteamin- bzw. Cystein-Derivaten. Während die Reaktion mit Thioisäuren bereits bei Raumtemperatur abläuft, war für die Umsetzung mit Äthylmercaptan ein 240-stdg. Erhitzen auf 110° erforderlich um eine 56-proz. Ausbeute an S-Äthyl-N-acetyl-cysteamin zu erzielen.

Kürzlich wurde diese Reaktionsweise durch weitere Beispiele mit Thiophenolen ergänzt)²⁾.

Die Tatsache, dass die Reaktionsbereitschaft der basischen Oxazoline mit steigender Acidität der Thiole zunimmt, legt die Annahme einer primären Säure-Basen-Relation nahe:

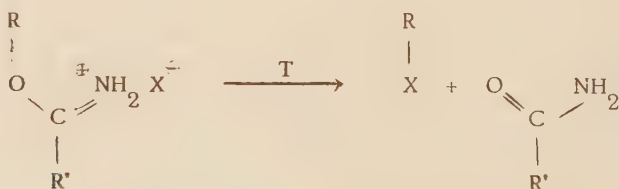
 1) E. FRY stellte andererseits fest, dass das Sulfhydryl-Ion 2-Phenylloxazolin in 2-Stellung angreift, wobei unter Ringspaltung in 1-2-Stellung das Thioamid des Aminoäthanol entsteht ("Thiohydrolyse").

2) K. KUCHINKA, Diplomarbeit (1958).



Es ist bekannt, dass eine Ringsprengung der Oxazoline in 1-5-Stellung nicht allein auf Thiole beschränkt ist, sondern auch durch Mineralsäuren bewirkt wird. Diese O-Alkyl-Spaltung ist z.B. beim 2,5-Diphenyloxazolin durch Einwirken von HCl in Äther (3), oder beim 2-Phenyloxazolin mittels Eindampfen der salzsaurer Lösung (4), aber auch durch Behandlung mit konzentrierter Chlor- oder Bromwasserstoffsäure zu beobachten; es entstehen die entsprechenden -Benzoylamino-äthyl-halogenide.

2-Oxazoline sind cyclische Iminoäther, sodass sich eine Analogie zur PINNER-Spaltung (5) ergibt: Beim Erhitzen mineralaurer Salze von Iminoäthern erfolgt O-Alkyl-Spaltung:



Daraus könnte man folgern, dass die Reaktion von Oxazolinen mit Thioleu über das Oxazolinium-Kation und das Thiol-Anion abläuft:



Während die PINNER-Spaltung in den meisten Fällen erst bei hohen Temperaturen erfolgt ¹⁾, bewirken Thioisäuren an Oxazolinen die O-Alkyl-Spaltung bereits bei Raumtemperatur, ohne dass es bisher gelang ein thioisaurer Oxazolinium-Salz zu isolieren (2). Dieser Umstand scheint durch die grosse Nucleophilität des Thiolat-Ions erklärbar zu sein.

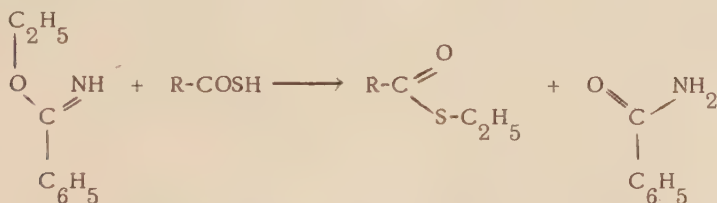
¹⁾ Trichloracetiminoäther erleidet diese Spaltung bereits bei Raumtemperatur (6).

Im Folgenden wird die Frage nach dem Reaktionsmechanismus zusammen mit den präparativen Befunden erörtert.

Im Hinblick auf die Analogie der Reaktionsweise mit Oxazolinen war zu erwarten, dass offene Iminoäther unter Einwirkung von Thiolverbindungen ebenfalls eine O-Alkyl-Spaltung erleiden.

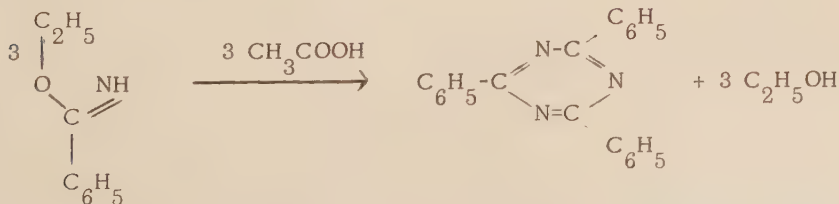
Tatsächlich reagiert Benziminoäthyläther mit Thioessigsäure exotherm unter Bildung von Benzamid und Thioessigsäure-S-äthylester. Eine intermediäre Salzbildung liess sich nicht nachweisen.

Bei Zugabe von Benziminoäthyläther zu einer ätherischen Thiobenzoessäure-Lösung beobachtet man nach kurzer Induktionsperiode unter schwacher Erwärmung sogleich quantitative Abscheidung von Benzamid. Thiobenzoessäure-S-äthylester wurde in 96-proz. Ausbeute erhalten.



Benziminoäthyläther reagiert analog mit p-Thiokresol, allerdings erst nach längerem Erhitzen.

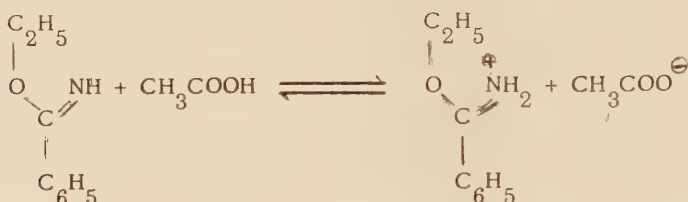
Im Gegensatz zu Thioessigsäure reagiert Essigsäure mit Benziminoäthyläther in anderer Weise: Eine ätherische Lösung schied bei Raumtemperatur zögernd Kristalle ab, die sich als 2,4,6-Triphenyl-1,3,5-triazin erwiesen (nach dreitägigem Stehen 30% d. Th.). Die Ausbeute an dieser Substanz erhöht sich auf 70% d. Th., wenn Benziminoäthyläther mit Essigsäure 30 Minuten auf dem Dampfbad erhitzt wird:



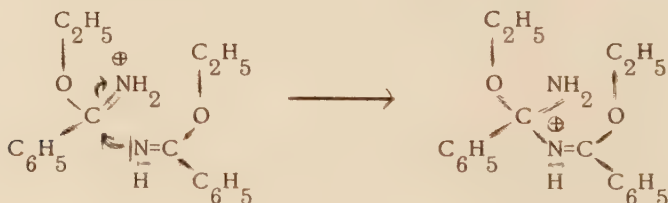
Bei der Umsetzung des Iminoäthers mit einer katalytischen Menge Essigsäure findet diese Reaktion ebenfalls statt, wenngleich langsamer.

Intermediäre Bildung von Benzonitril ist auszuschliessen, da ein äquimolekulares Gemisch von Benzonitril, Alkohol und Essigsäure unter gleichen Bedingungen nicht reagiert.

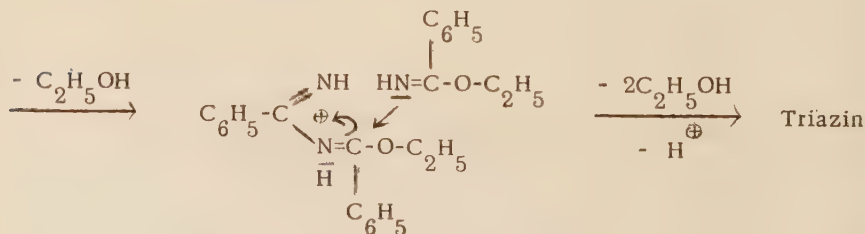
Nimmt man wieder primär eine Säure-Basen-Beziehung an:



und weiter, dass das Acetat-Ion weniger nucleophil als die Imino-Gruppe des Iminoäthers ist, kann es nunmehr zu einer Reaktion zwischen dem Iminoäther-Kation und Iminoäther kommen:

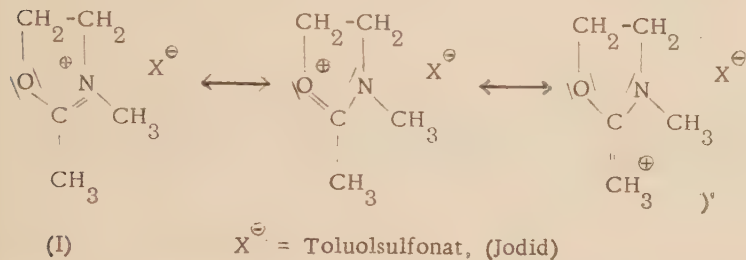


Nach Abspaltung von Alkohol könnte durch analoge Weiterreaktion mit Iminoäther, Ringschluss, Protonenabgabe und Alkoholabspaltung unter Aromatisierung so das Triazin entstehen:



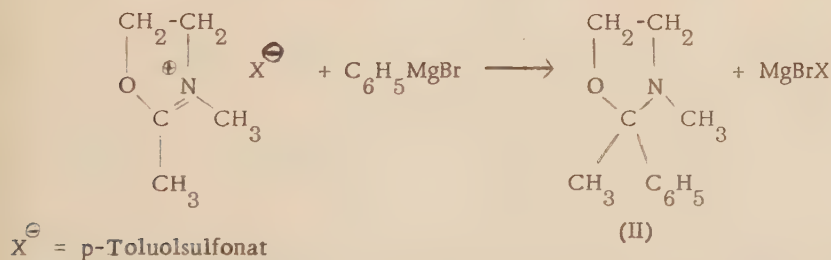
Auf den Umstand, dass in diesem Falle keine O-Alkyl-Spaltung sondern O-Acyl-Spaltung zu beobachten ist, komme ich unten zurück.

Während 2-Methyl-oxazolin mit Thioisäuren unter Ringsprengung in 1-5-Stellung spontan reagiert, konnte bei der Behandlung von 2-Methyl-oxazolin-meth-tosylat (2,3-Dimethyl-oxazolinium-tosylat) (I) mit Kalium-thioacetat in Thioessigsäure bzw. Kalium-thiobenzoat in Alkohol selbst in der Hitze keine analoge Reaktionsweise beobachtet werden.



Es erfolgte lediglich Anionen-Austausch unter Bildung von Kalium-tosylat.

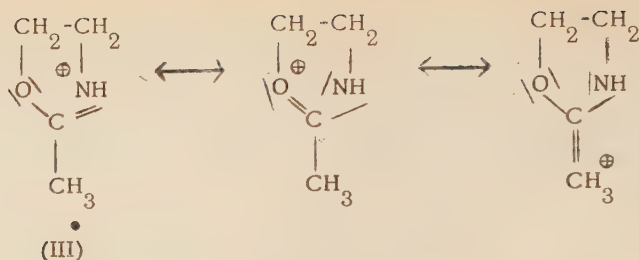
Das mesomeriestabilisierte Oxazolinium-Kation (I) liess sich auch mit Natrium-malonester in Alkohol oder mit Indolyl-magnesiumbromid in Dibutyläther nicht zur Reaktion bringen. Erst Phenyl-magnesiumbromid ist zu einem Angriff befähigt, der jedoch in 2-Stellung stattfindet:



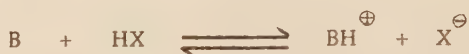
Durch Hydrolyse des Reaktionsprodukts wurde Acetophenon in 30-proz. Ausbeute erhalten. Diese geringe Ausbeute dürfte ihre Ursache darin haben, dass die nur sehr schwer zu isolierenden Oxazolidine der Konstitution (II) mit Grignard-Verbindung unter Sprengung der 1-2-Bindung weiterreagieren (8).

Da es keine überzeugende Erklärung dafür gibt, weshalb das Oxazolinium-Kation (III) wesentlich instabiler sein sollte als (I),

*) Die Methylgruppe in 2-Stellung ist zu Kondensationsreaktionen befähigt (7).

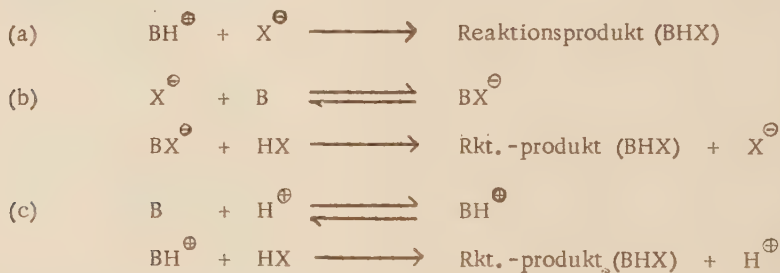


erhebt sich die Frage, ob die Reaktion von Oxazolinen mit Thiolen nicht doch anders verlaufen kann, als bisher angenommen wurde (a). Geht man von der sicherlich plausiblen vorgelagerten Säure-Basen-Relation aus,



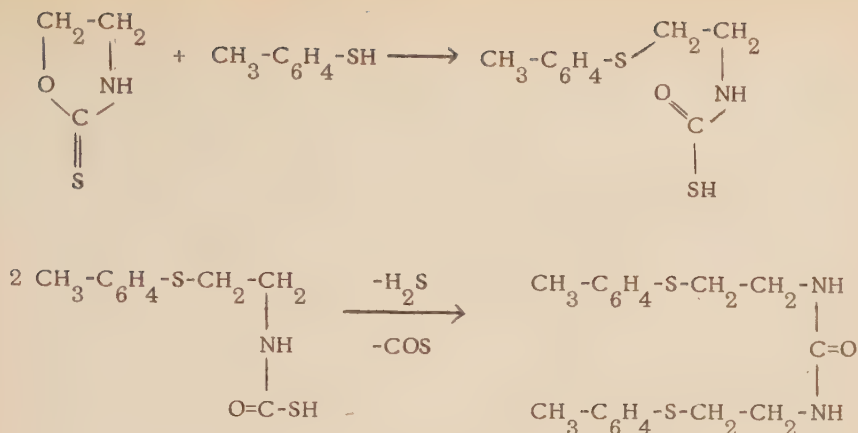
B = Oxazolinbase; HX = Thiol bzw. Säure;

so ergeben sich drei Möglichkeiten:



(a) entspricht der bereits dargelegten Formulierung der PINNER-Spaltung. Wenn (a) wegen der Stabilität des Oxazolinium-Kations ($BH^{\oplus}$) angezweifelt wird, so sollte eine protonenkatalysierte Reaktion (c) noch unwahrscheinlicher sein. Die im Folgenden beschriebenen Versuche bestätigen dies und sprechen für einen Mechanismus nach (b), der eine Autokatalyse seitens der Oxazolinbase darstellt, indem die durch das Säure-Basen-Gleichgewicht in Freiheit gesetzten Thiolat-Ionen als nucleophiles Agens die Oxazolinbase angreifen.

J. BAUDISCH (2) erhielt durch Umsetzung von Oxazolidothion-2 mit p-Thiokresol eine Substanz, der er auf Grund der analytischen Daten die Konstitution eines N, N'-Di-(p-tylmercaptoäthyl)-harnstoffs zuschrieb:



Die Vermutung lag nahe, dass Oxazolidithion-2)' diese Reaktion allgemein mit Thiolverbindungen eingeht. Dies erwies sich jetzt als irrig. Bei Überprüfung der angegebenen Reaktion wurden andere aromatische Mercaptane in analoger Weise mit Oxazolidithion-2 zur Umsetzung gebracht. Das aus Thiophenol und Oxazolidithion-2 gewonnene Produkt ist identisch mit dem aus S-Phenylcysteamin und Phosgen dargestellten N, N'-Di-(phenylmercaptoäthyl)-harnstoff, womit der Konstitutionsbeweis erbracht ist.

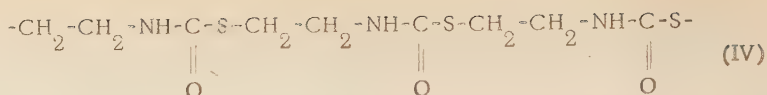
Hingegen liess sich diese Reaktionsweise mit aliphatischen Mercaptanen nicht realisieren. Dieser Befund entspricht durchaus den bisherigen Beobachtungen bei der Reaktion von Oxazolinen mit Thiolen. Das Oxazolidithion-2 ist als cyclischer Thiocarbamidsäure-O-ester offenbar nicht mehr basisch genug, um von den nur schwach aciden aliphatischen Mercaptanen das Proton zu übernehmen.

Bei der Umsetzung von Oxazolidithion-2 mit Thioessigsäure, Thioglykolsäure, Essigsäure oder auch Salzsäure wurde stets ein und dasselbe amorphe Reaktionsprodukt erhalten, das in allen üblichen Lösungsmitteln praktisch unlöslich war. In der Hitze löste es sich in den für Polyamide typischen Lösungsmitteln Formamid, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxyd. Es besitzt einen relativ scharfen Schmelzbereich um 200° und die analytische Zusammensetzung des Oxazolidithions.

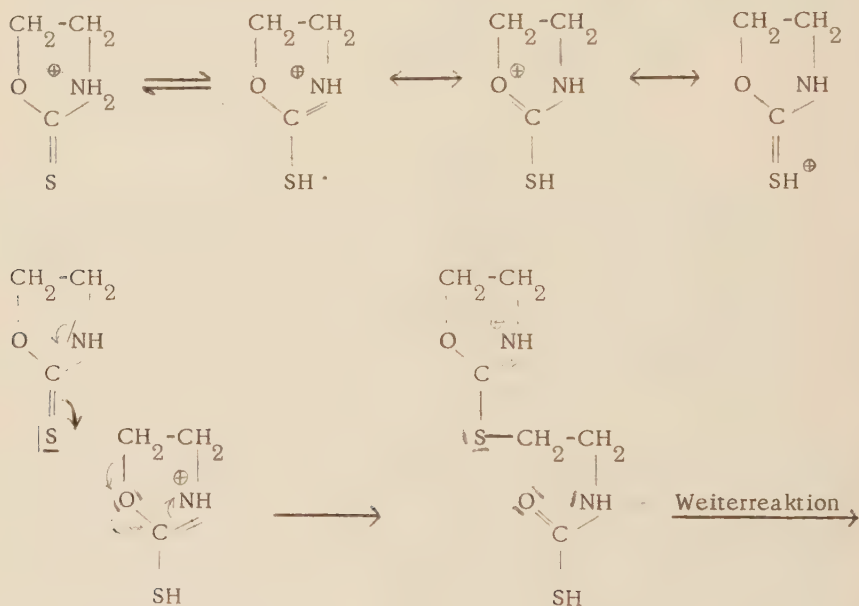
Auf Grund des IR-Spektrums handelt es sich um ein Polymeres mit dem Strukturelement (IV):

)' Aus dem IR-Spektrum geht hervor, dass es sich um ein Thion und nicht um 2-Mercapto-oxazolin handelt.

Eine neue Darstellungsmethode, basierend auf der Darstellungsmethode von Senfölen nach E. SCHMIDT (9), liefert gut doppelt so hohe Ausbeuten wie bisher.



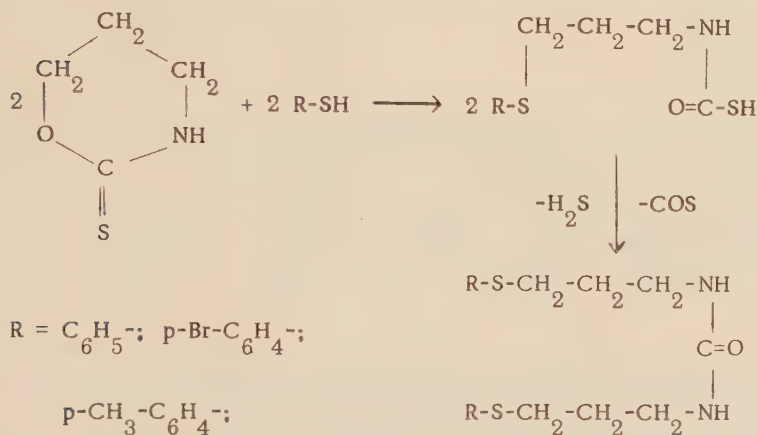
Diese Polymerisation wird offensichtlich durch Protonen katalysiert und wird z. B. auch noch durch Nitrophenol, aber nicht mehr durch Phenol bewirkt. Durch Radikalgeneratoren wird die Polymerisation nicht ausgelöst und man kann sie als Reaktion zwischen Oxazolidothion-Kation und Oxazolidothion formulieren:



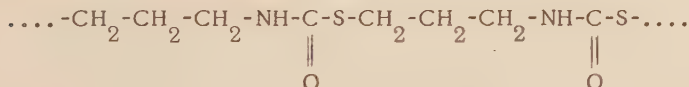
Wird Oxazolidothion-2 gleichzeitig mit Essigsäure und Thiokresol behandelt, so wird die Polymerisation anscheinend etwas gehemmt, jedoch unterbleibt eine Umsetzung mit Thiokresol, da unter diesen Bedingungen eine Thiophenolat-Bildung nicht möglich ist. Das Ausbleiben der Ringspaltungsreaktion bei der Umsetzung von Oxazolidothion-2 mit Thioessigsäure lässt sich nach dem letzteren Befund durch eine zu geringe nucleophile Wirkung der Thioessigsäure bzw. des Thioacetat-Ions im Sinne von Schema (b) (S. 14) erklären, welche mit der sehr rasch verlaufenden protonenkatalysierten Polymerisation nicht konkurrieren kann.

5-Methyl-oxazolidothion-2 erleidet keine Polymerisation, zeigt aber auch keine Tendenz zu einer Reaktion mit Thiophenolen. Anscheinend wird durch den induktiven Effekt der Methylgruppe der elektrophile Charakter des Oxazolidothionsystems in 5-Stellung stark herabgesetzt.

Das bisher noch unbekannte 1-Aza-3-oxa-cyclohexanthion-2 ^y gleicht in seiner Reaktionsweise dem niederen ringhomologen Oxazolidothion-2 völlig. Mit Thiophenolen setzt es sich unter Bildung von N, N'-Di-(arylmercaptopropyl)-harnstoffen um:



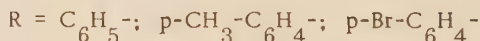
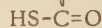
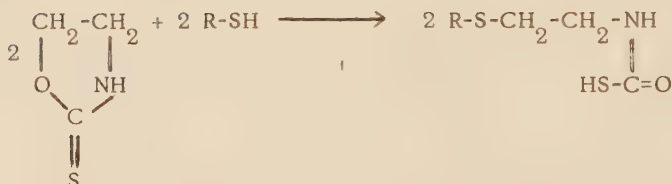
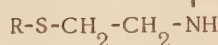
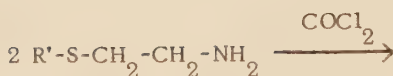
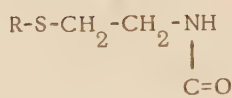
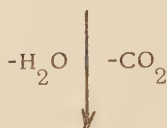
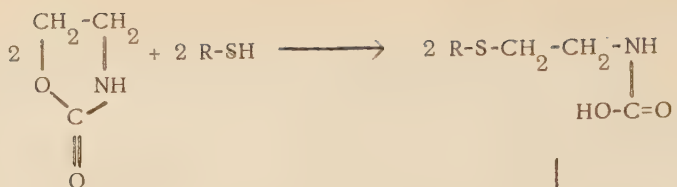
Ebenso erleidet es wie das Oxazolidothion-2 durch kurzes Erhitzen mit Essigsäure nahezu quantitativ Polymerisation zum entsprechenden höhermolekularen Monothiourethan:



Das IR-Spektrum dieses Produkts gleicht dem des Polymerisats aus Oxazolidothion-2 (IV).

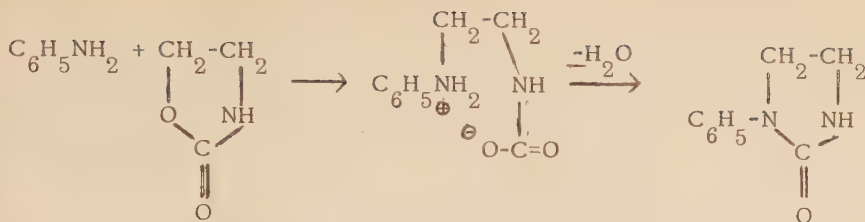
Oxazolidon-2 liefert bei der Umsetzung mit Thiophenolen die gleichen Reaktionsprodukte wie Oxazolidothion-2, nur dass in diesem Fall Wasser und Kohlendioxyd eliminiert werden:

^y Es wurde durch Zersetzung des Bleisalztes der Dithiocarbamidsäure des 1-Aminopropanol-3 dargestellt.



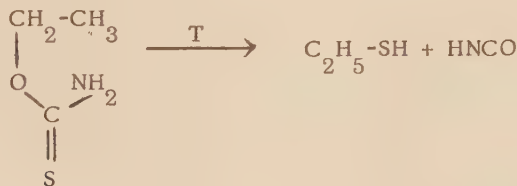
Analog wie beim Oxazolidothion-2 erfolgt keine Reaktion mit Thioglykolsäure-ester. Eine Polymerisation ist jedoch beim Oxazolidon-2 nicht zu beobachten. Auch Thioessigsäure ist zu einer Umsetzung nicht befähigt. Demnach scheint die schon oben ausgesprochene Vermutung zuzutreffen, dass unter den Reaktionsbedingungen die Thioessigsäure bzw. das Thioacetat-Ion nicht genügend nucleophil sind, um Oxazolidon-2 bzw. Oxazolidothion-2 anzugreifen.

Es sei auf die bereits bekannte Reaktionsweise von Oxazolidon-2 mit Anilin (10) hingewiesen, bei der das Anilin als nucleophiles Agens des Oxazolidon-2 in 5-Stellung angreift. Als Folgereaktion tritt in diesem Fall Kondensation zu einem cyclischen Harnstoff ein:



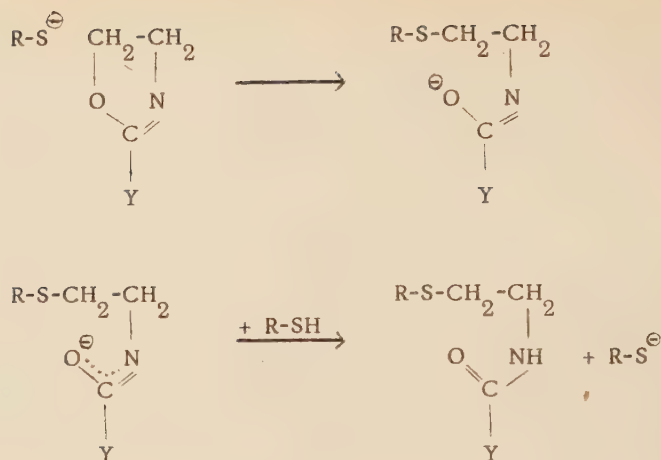
Danach erscheint der für die ähnlich verlaufende Umsetzung von Oxazolidon-2 mit Thiophenolen angenommene Reaktionsmechanismus (b) (S. 14), nach welchem das Oxazolin bzw. Oxazolidon-2 durch das nucleophile Thiophenolat-Ion attackiert wird, recht wahrscheinlich. Ein Mechanismus nach (a) und (c), also ein Reaktionsablauf über das Oxazolidon-Kation, ist bei der Umsetzung mit Anilin ausgeschlossen.

Nachdem die O-Alkyl-Spaltung der 2-Alkyl- bzw. 2-Aryloxazoline durch Thiole auf offene Iminoäther übertragen werden kann, wurde auch versucht, Mono-thiocarbaminsäure-O-äthylester der Reaktion mit Thiolen zu unterziehen. Es konnte jedoch keine Umsetzung mit Thiophenol, Thioessigsäure oder Thiobenzoesäure beobachtet werden. Es sei aber auf die bereits bekannte thermische Zersetzung (11) hingewiesen,



die der Polymerisation des Oxazolidothion-2 formell ähnlich ist.

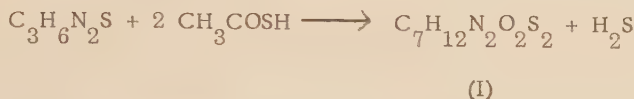
Bei der Deutung der Reaktion von Oxazolinen mit Thiolen - wobei das Oxazolin als Base Thiol-Anionen in Freiheit setzt, die als nucleophiles Agens das Oxazolin attackieren - erfolgt nach den bisherigen Beobachtungen der Angriff in der Regel in 5-Stellung, also unter Sprengung der 1-5-Ringbindung:



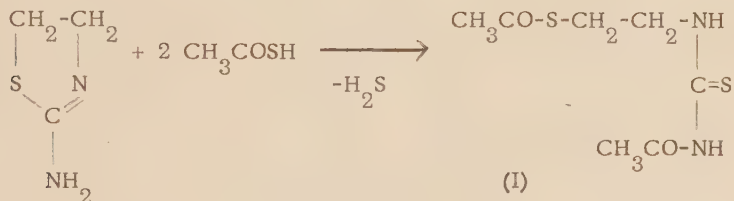
Es ist jedoch auch ein Angriff in 2-Stellung möglich, wie z.B. bei der "Thiohydrolyse" des Oxazolins durch das Sulfhydryl-Ion (vgl. S. 9) oder bei der Umsetzung von 2-Methyl-oxazolin-meth-tosylat mit Phenylmagnesiumbromid (S. 13); auch die Bildung von Triazin aus Benziminoäthyläther (S. 12) entspricht diesem Reaktions-Typus.

II. ÜBER DIE REAKTION VON THIAZOLINEN MIT THIOLEN

F. KLEEKAMM (12) erhielt bei der Umsetzung von 2-Aminothiazolin mit Thioessigsäure ein Produkt der Zusammensetzung $C_7H_{12}N_2O_2S_2$ (I). Nach der Reaktionsgleichung:



muss demnach eine Acetylierung und die Anlagerung eines Mols Thioessigsäure stattfinden. Als wahrscheinliche Strukturformel für diese Verbindung wurde ein Thioharnstoff angenommen;



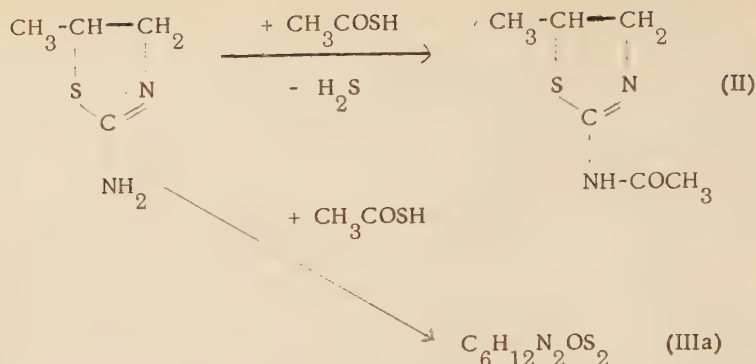
Diese Vermutung konnte jetzt bewiesen werden:

- 1) (I) kann auch durch Umsetzung von 2-Acetamidothiazolin mit Thioessigsäure erhalten werden.
- 2) Durch vorsichtige alkalische Hydrolyse von (I) und anschliessende Oxydation mit Hydroperoxyd entstand das Diacetylderivat des Di-(β -ureidoäthyl)-disulfids (13):

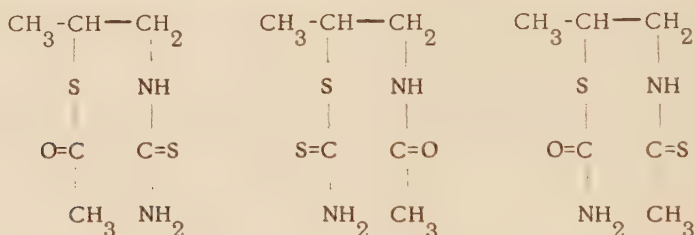


- 3) Das UV-Spektrum von (I) lässt sich zusammensetzen aus den Spektren von Thioessigsäure-S-äthylester und N-Äthyl-N'-acetyl-thioharnstoff.
- 4) Auch das IR-Spektrum von (I) zeigt die wesentlichen Strukturmerkmale an.

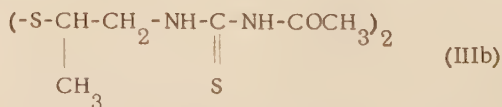
J. BAUDISCH (2) erhielt bei der Umsetzung von Thioessigsäure mit 2-Amino-5-methyl-thiazolin neben einem Hauptanteil von 2-Acetamido-5-methyl-thiazolin (II) eine geringe Menge einer Substanz, der er die Bruttoformel $C_6H_{12}N_2O_2S_2$ (IIIa) zuschrieb:



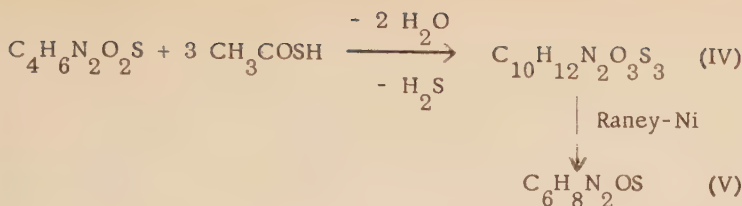
Für diese Verbindung (IIIa) stellte er folgende Strukturformeln zur Diskussion:



Keine dieser Formeln trifft jedoch zu. Das UV-Spektrum zeigt bei 270 m μ eine Thioharnstoffbande, nach dem IR-Spektrum ist aber keine NH₂-Gruppe vorhanden; auch lässt sich die Substanz nicht acetylieren. Ausserdem handelt es sich um ein Disulfid; die Molekulargewichtsbestimmung ergab etwa einen doppelt so grossen Wert wie für (IIIa) berechnet. Dieses Disulfid der Bruttoformel C₁₂H₂₂N₄O₂S₄ (IIIb) muss demnach folgende Konstitution besitzen;

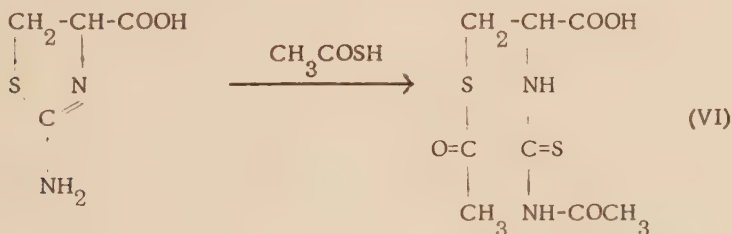


Nach H. BEHRINGER und P. ZILLIKENS (14) entsteht bei der Umsetzung von 2-Amino-thiazolin-carbonsäure-4 mit Thioessigsäure eine Verbindung der Bruttoformel C₁₀H₁₂N₂O₃S₃ (IV):

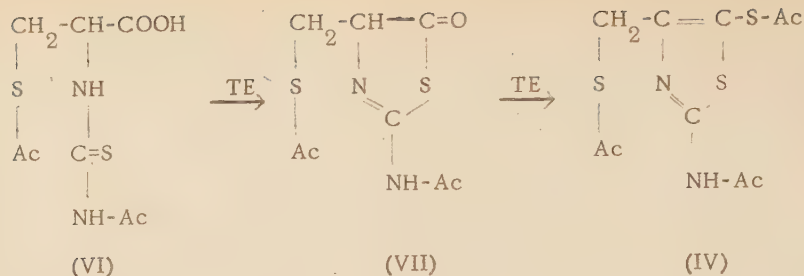


Dieses Produkt (IV) wurde von L. HAUSER (15) mit Raney-Nickel entschwefelt und eine Base (V) als Pikrat isoliert. Das bedeutet, dass zwei S-Acetyl-Gruppen durch H ersetzt wurden und das dritte Schwefelatom in einem stabilen Heterocyc-
lus eingebaut sein muss.

Zur Konstitutionsbestimmung von (V) und zur Aufklärung dieser un-
durchsichtig verlaufenden Reaktion wurde jetzt in Analogie zu der oben beschrie-
benen Reaktion von 2-Aminothiazolin mit Thioessigsäure zunächst die interme-
diäre Bildung der Thioureidosäure (VI) angenommen:

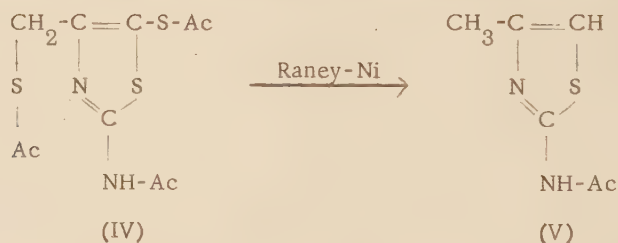


Nach dem Ergebnis der Entschwefelung von (IV) könnte aus (VI) im weiteren Ver-
lauf ein schwefelhaltiger Ring gebildet worden sein, eventuell ein Thiazolon
(VII), und unter Eliminierung von Wasser die Addition eines weiteren Mols Thio-
essigsäure stattgefunden haben, wobei ein Thiazol-Derivat (IV) entstehen würde,
das der von H. BEHRINGER und P. ZILLIKENS aufgestellten Bruttoformel
 $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_3$ entspricht:

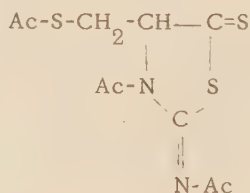


TE = Thioessigsäure; Ac = Acetyl-

Bei der Entschwefelung mit Raney-Nickel sollte aus (IV) 2-Acetamido-4-methylthiazol ($\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$) entstehen. Tatsächlich konnte jetzt die von L. HAUSER als Pikrat isolierte Base (V) als das genannte Thiazol identifiziert werden:



Da das IR-Spektrum von (IV) eindeutig eine -NH-Acyl-Gruppierung erkennen lässt, ist die noch mögliche Strukturformel



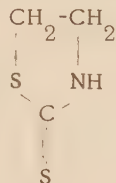
ausgeschlossen.

Der oben postulierte Reaktionsverlauf für die Bildung von (IV) aus 2-Aminothiazolin-carbonsäure-4 und Thioessigsäure über die Zwischenstufen einer Thiohydantoinsäure und eines Thiazolons wird durch die im III. Kapitel beschriebene Reaktion von Thiohydantoinsäuren mit Thioessigsäure bestätigt.

Es wurde nun auch versucht, 2-Aminothiazolin mit Thiophenolen zur Umsetzung zu bringen. Tatsächlich findet eine Reaktion statt, jedoch entstehen schwer zu reinigende Produkte, die eine Klärung des Sachverhalts bisher nicht

ermöglichten. 2-Acetamidothiazolin reagiert nicht mit Thio-phenolen.

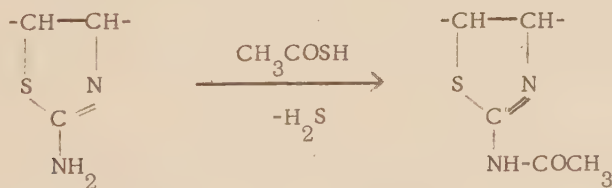
2-Mercapto-thiazolin, das als Thiazolidothion-2 zu formulieren ist (16), konnte weder mit Thioessigsäure noch mit p-Bromthiophenol zur Umsetzung gebracht werden.



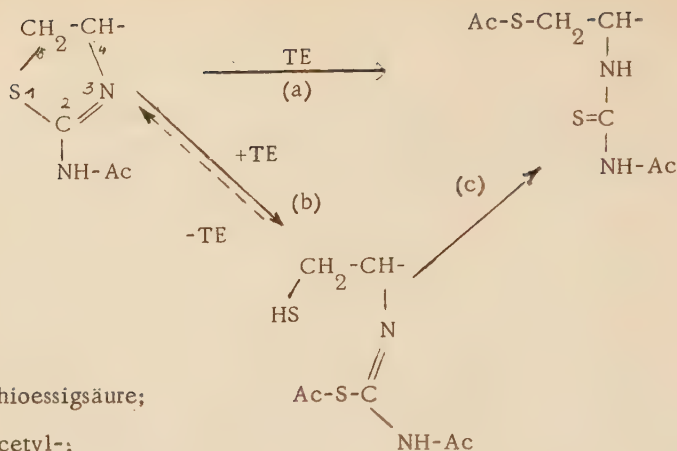
Zum Mechanismus der genannten Reaktionen:

Alle diese Beobachtungen zeigen eine weitgehende Analogie zur Reaktion von Oxazolinen mit Thiolen. Deshalb darf auch im Fall der Thiazoline eine primäre Säure-Basen-Relation angenommen werden. 2-Aminothiazolin reagiert mit Thioessigsäure und mit Thiophenolen, 2-Acetamidothiazolin nur mehr mit Thioessigsäure, Thiazolidothion-2 - als cyclisches Dithiourethan - setzt sich selbst mit Thioessigsäure nicht mehr um. Analog wie Oxazolidon-2 und Oxazolidothion-2 keine Reaktion mit Thioessigsäure eingehen, könnte jedoch auch das Thiazolidothion-2 zu wenig elektrophil gegenüber dem Thioacetat-Ion sein.

Bei der Umsetzung von Aminothiazolinen mit Thioessigsäure wird die N-Acetylierung wohl der erste Schritt sein:



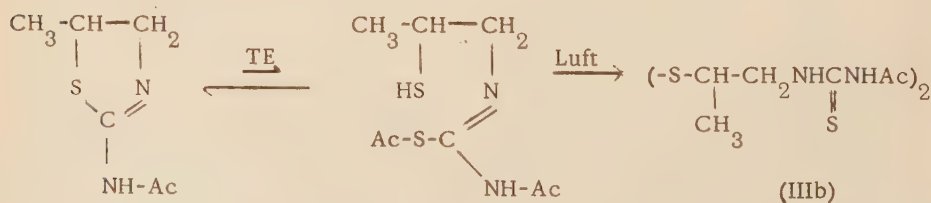
Ob als Folgereaktion ein Angriff in 5-Stellung (a) (Sprennung der 1-5-Bindung) oder in 2-Stellung (b) (Sprennung der 1-2-Bindung) stattfindet, liesse sich eindeutig nur mit markiertem Schwefel entscheiden:



Eine S-Alkyl-Spaltung (a) ist zwar nicht sehr wahrscheinlich, jedoch nicht auszuschliessen, da bei einzelnen Thioiminoäthern eine "Pinner-Reaktion" (S-Alkyl-Spaltung) an ihren Hydrochloriden beobachtet werden konnte (64).

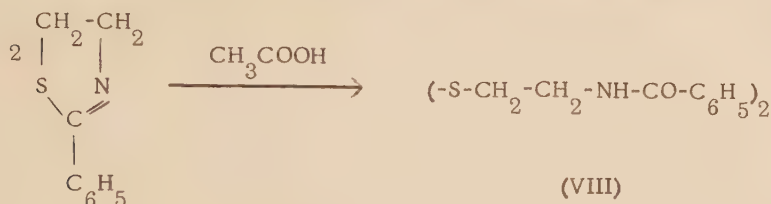
Bei Sprengung der 1-2-Bindung (b) würde ein S-Acetylisothioharnstoff entstehen, ein starkes Acylierungsmittel (17), der leicht eine Umacetylierung erleiden kann (c).

5-Methyl-2-amino-thiazolin wird durch Thioessigsäure hauptsächlich nur acetyliert. Die Methylgruppe in 5-Stellung scheint demnach das Ringsystem zu stabilisieren bzw. ihr induktiver Effekt vermindert dessen Elektrophilität, was den früher erwähnten Beobachtungen beim 5-Methyloxazolidothion-2 entspricht. Das in einer Nebenreaktion gebildete Disulfid (IIIb) (S. 22) lässt vielleicht auf ein Gleichgewicht für (b) schliessen:



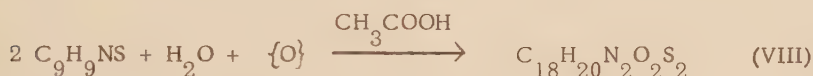
Anscheinend liegt es aber so stark zugunsten des Thiazolins, dass der ringoffene Isothioharnstoff nicht wie im Fall des 2-Aminothiazolins durch Umacetylierung, sondern sekundär durch Luftoxydation als Disulfid aus dem Gleichgewicht entfernt wird.

J. BAUDISCH konnte bei der Behandlung von 2-Phenylthiazolin mit Thioessigsäure keine Reaktion feststellen. Hingegen isolierte er nach längerem Erhitzen mit Essigsäure neben unverändertem Phenylthiazolin in geringer Menge ein Produkt, das er als N,N'-Dibenzoylcystamin ansprach;

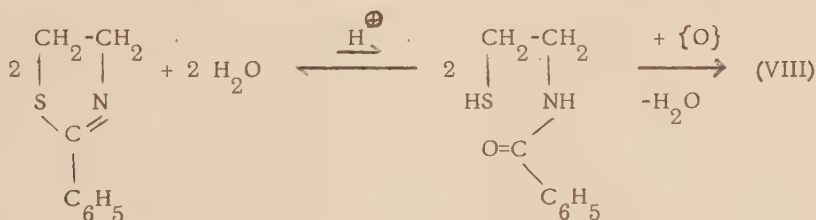


Diese Annahme wurde jetzt bestätigt.

Durch Einleiten von Luft allein lässt sich die Ausbeute an (VIII) praktisch nicht steigern, jedoch durch gleichzeitigen Zusatz von Wasser:



Demnach liegt eine hydrolytische Spaltung des Ringes in 1-2-Stellung vor:

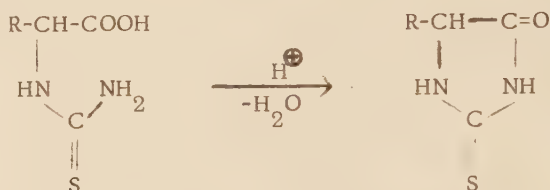


wobei jedoch das Gleichgewicht ganz auf der Seite des Phenylthiazolins liegt

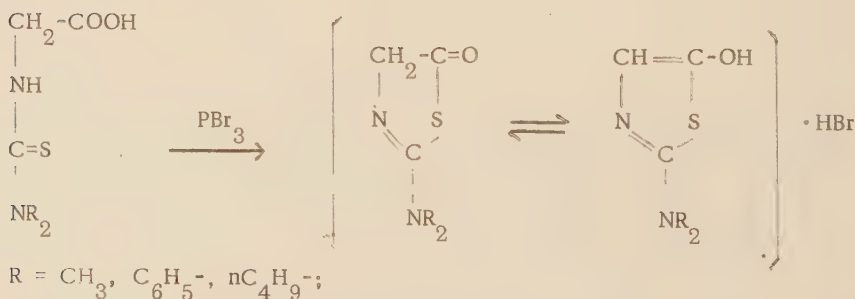
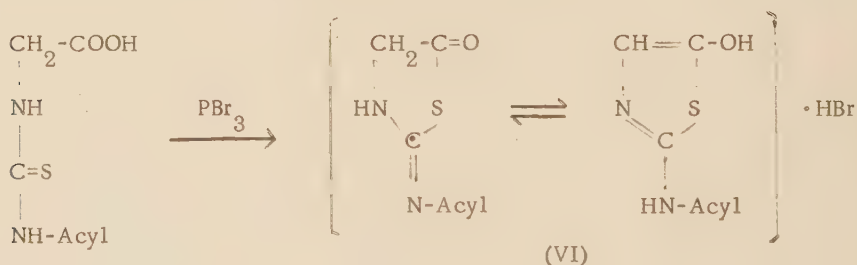
J. BAUDISCH isolierte nach saurer Hydrolyse von S-Acetyl-N-benzoyl-cysteamin (2-Phenylthiazolin !) und das N-Benzoylcysteamin nur durch Oxydation zum N,N'-Dibenzoylcystamin (VIII) aus diesem Gleichgewicht entfernt wird.

III. ÜBER DIE REAKTION VON THIOHYDANTOINSÄUREN MIT THIOESSIGSÄURE

In der Regel wird durch Behandlung von Thiohydantoinensäuren mit Mineralsäuren die Bildung von Thiohydantoinen bewirkt:

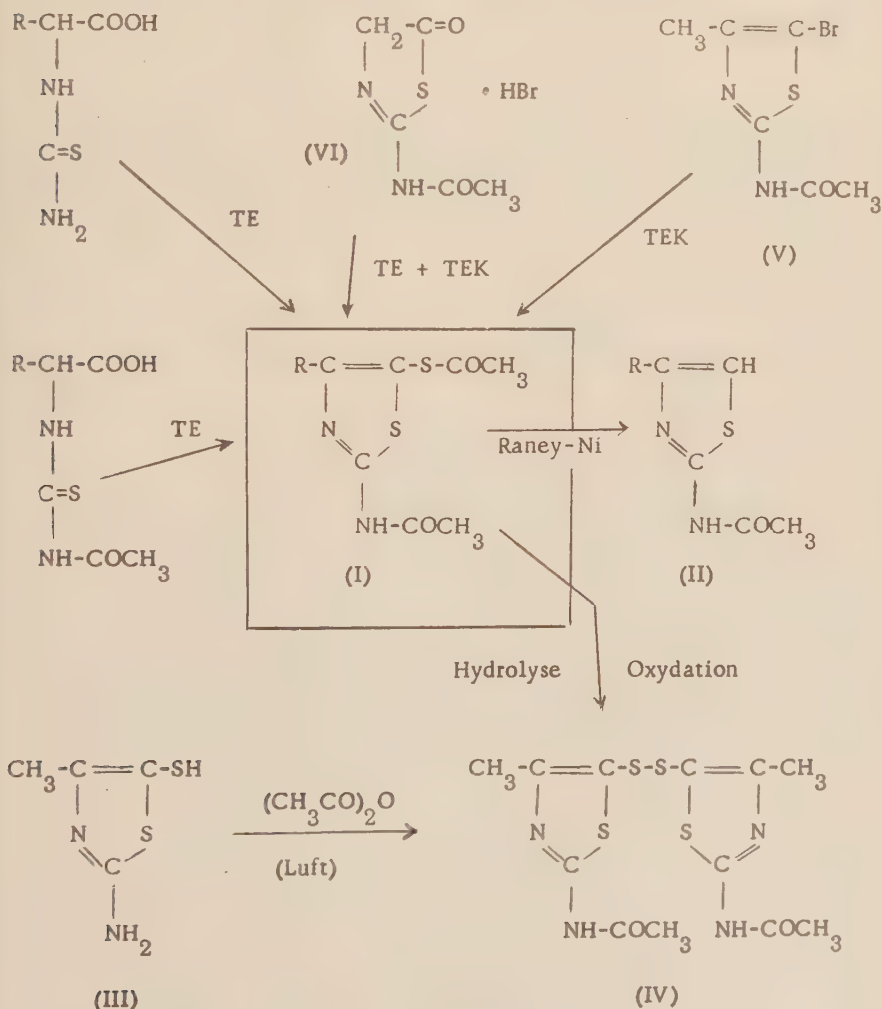


Es ist aber auch bekannt (18), dass einige am endständigen Stickstoff substituierte Thiohydantoinensäuren mittels Phosphortribromid in die entsprechenden 2-Amino-5-hydroxy-thiazole übergeführt werden,



die allerdings nicht in freier Form, sondern nur als feuchtigkeitsempfindliche instabile Hydrobromide darstellbar sind.

Ein Ringschluss einer Thiohydantonsäure zu einem Thiazol unter Einwirkung von Thioessigsäure war bisher nicht bekannt, schien jedoch auf Grund der im vorigen Kapitel beschriebenen Reaktionsweise von 2-Amino-thiazolin-carbonsäure-4 mit Thioessigsäure durchaus möglich. Diese Annahme erwies sich als richtig. Durch Umsetzung von Thiohydantonsäuren mit Thioessigsäure wurden in glatter Reaktion beständige Thiazol-Derivate der Konstitution (I) gebildet. Die Struktur dieser Produkte konnte auf verschiedenen Wegen gesichert werden.

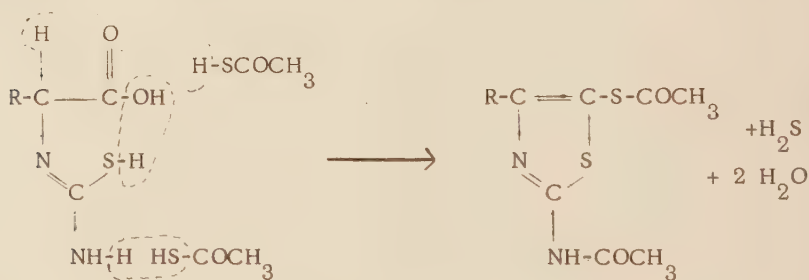


TE = Thioessigsäure
TEK = Kaliumthioacetat

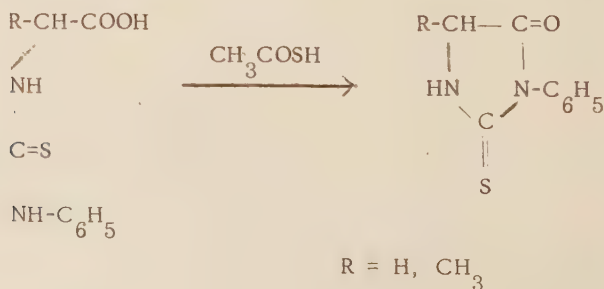
R = H, CH_3

Durch Entschwefelung mit Raney-Nickel werden aus (I) bekannte 2-Acetamidothiazole (II) gebildet. Aus 2-Amino-4-methyl-5-mercaptothiazol (III) wurde durch Behandlung mit Acetanhydrid unter Luftzutritt ein Disulfid (IV) erhalten, das sich auch aus dem Umsetzungsprodukt (I) ($R=CH_3$) von Methylthiohydantonsäure und Thioessigsäure durch vorsichtige Hydrolyse mit verdünnter Salzsäure und Oxydation mit Hydroperoxyd bzw. Jod darstellen lässt. Ausserdem erwies sich (I) als identisch mit dem durch Umsetzung von 2-Acetamido-4-methyl-5-bromthiazol (V) mit Kaliumthioacetat erhaltenen 2-Acetamido-4-methyl-5-acetylmercaptothiazol.

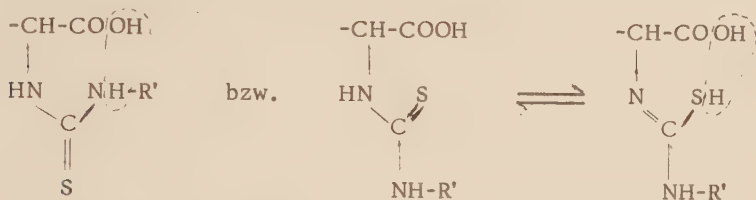
Bei der Bildung der 2-Acetamido-5-acetylmercaptothiazole (I) aus Thiohydantonsäuren unter der Einwirkung von Thioessigsäure finden drei Reaktionsschritte statt: Acetylierung am endständigen Stickstoff der Thioharnstoff-Gruppe, Ringschluss unter Eliminierung von Wasser und Kondensation mit einem weiteren Mol Thioessigsäure:



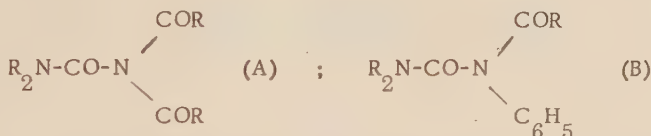
Die Umsetzung von N'-Acetylthiohydantonsäuren mit Thioessigsäure, die ebenfalls zu den Thiazol-Derivaten (I) führt, zeigt, dass die Acetylierung der erste Reaktionsschritt sein kann. Diese Vermutung wird dadurch erhärtet, dass N'-Phenylthiohydantonsäuren unter Einwirkung von Thioessigsäure nicht analog reagieren, sondern Ringschluss zu Thiohydantionien erleiden:



Der Ringschluss von Thiohydantoinsäuren zu Thiohydantoinen bzw. Thiazolen ist als innermolekulare Acylierungsreaktion am Stickstoff bzw. Schwefel der Thioharnstoff-Gruppe aufzufassen:

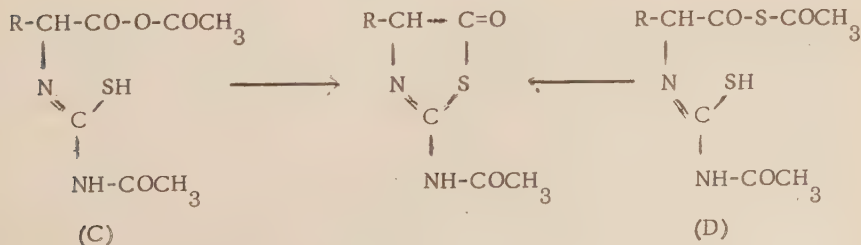


Für $\text{R}' = \text{Acetyl}$ ist eine nochmalige Acylierung am Imid-Stickstoff des Thioharnstoffsystems ziemlich unwahrscheinlich; für $\text{R}' = \text{Phenyl}$ erscheint eine derartige Acylierung hingegen leicht möglich. Unseres Wissens sind keine Acylharnstoffe des Typs (A), wohl aber des Typs (B) bekannt:

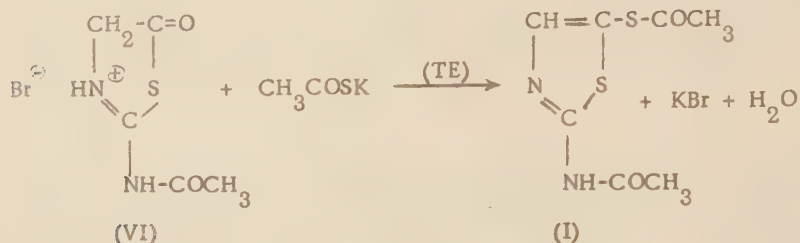


Für $\text{R}' = \text{H}$ sollte dann aber ebenfalls die Thiohydantoin-Bildung zu erwarten sein. Da dies nicht beobachtet werden konnte und Thiohydantoin unter der Einwirkung von Thioessigsäure nachträglich keine Thiazole bilden, muss angenommen werden, dass bei der Reaktion der Thiohydantoinsäuren mit Thioessigsäure primär Acetylierung des endständigen Stickstoffs am Thioharnstoffrest erfolgt. Dann aber ist nur noch ein Ringschluss zum Thiazol-System möglich.

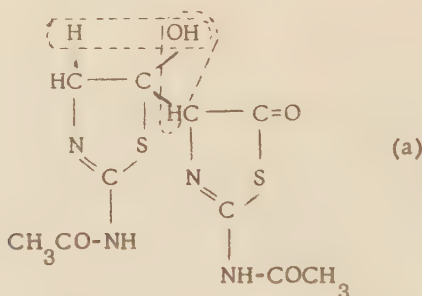
Für diese innermolekulare S-Acylierung ist eine Aktivierung der Carboxylgruppe erforderlich. Mit Thioessigsäure könnte dies unter Bildung eines Säureanhydrids (C) oder - viel weniger wahrscheinlich - eines Thio Säureanhydrids (D) erfolgen. In beiden Fällen sollte dann ein Thiazolon entstehen:



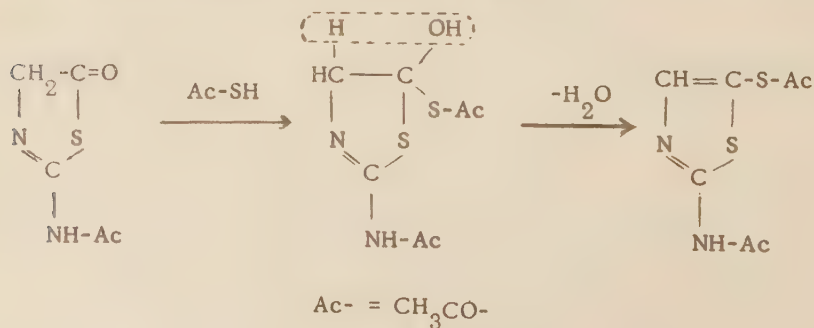
Dass die Reaktion über die Stufe eines Thiazolons verlaufen kann, zeigt folgender Versuch: 2-Acetamido-thiazolon-5 (VI) - das wie bereits erwähnt in freiem Zustand nicht bekannt und nur als unbeständiges Hydrobromid darstellbar ist - liefert bei der Behandlung mit Kaliumthioacetat (in Thioessigsäure) unter Kondensation 2-Acetamido-5-acetylmercapto-thiazol (I):



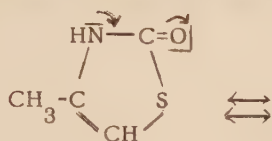
Dass die Carbonylgruppe im Thiazolon (VI), insbesondere als freie Base, eine starke elektrophile Aktivität aufweisen muss, liegt nahe und wird auch durch die vermutlich nach Schema (a) ablaufende intermolekulare Kondensationsreaktionen angezeigt:



Offensichtlich ist auch die Reaktion mit Thioessigsäure von gleicher Natur, läuft aber der intermolekularen Kondensation den Rang ab:

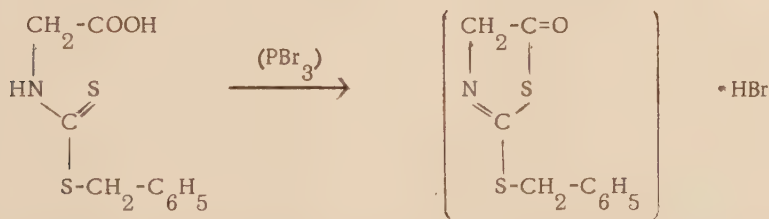


Diese Formulierung steht auch mit der Beobachtung im Einklang, dass das stabile 4-Methylthiazolon-2 nicht mit Thioessigsäure reagiert.



Es ist bekannt (19), dass der Thiohydantoinsäureäthylester nicht wie die freie Thiohydantoinsäure durch Mineralsäuren in das Thiohydantoin übergeführt wird, sondern ein undefiniertes Produkt gibt. Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich auch beim Versuch, diesen Ester mit Thioessigsäure umzusetzen.

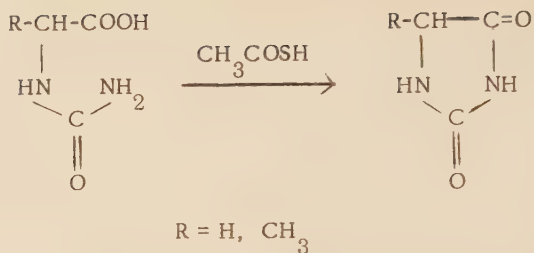
Dithiocarbobenzyloxyglycin erleidet unter Einwirkung von Phosphortribromid Ringschluss zum 2-Benzyl-mercapto-thiazolon-5 (20):



Diese Reaktion ist offensichtlich verwandt mit der Bildung von 2-Acetamidothiazolon-5 (VI) aus N'-Acetylthiohydantoinsäure mittels Phosphortribromid.

Mit Thioessigsäure findet jedoch keine Reaktion statt; das Ausgangsmaterial wurde zurückerhalten. Das ist insofern verständlich, als der Schwefel der Dithiocarbamid-Gruppierung weniger nucleophil als der Thioharnstoff-Schwefel erscheint.

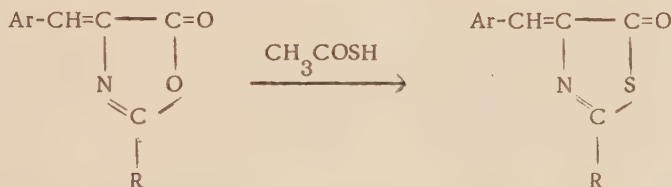
Bei Versuchen, Hydantoinsäuren mit Thioessigsäure umzusetzen wurden nur die entsprechenden Hydantoine als Ergebnis einer innermolekularen N-Acylierung erhalten:



Eine den Thiohydantoinensäuren analoge Bildung von Oxazolen war wegen der wesentlich geringeren Nucleophilität des Ureido-Sauerstoffs nicht zu erwarten, doch schien eine primäre Schwefelung durch die Thioessigsäure nicht ausgeschlossen.

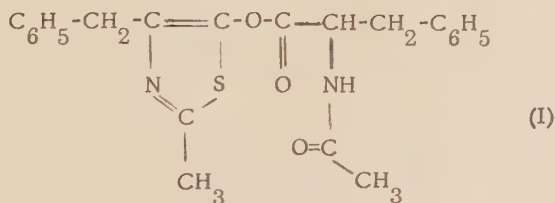
IV. ÜBER DIE REAKTION VON AZLACTONEN UND AMINOSÄUREN MIT THIOESSIGSÄURE

J. BAUDISCH stellte fest, dass bei der Proteinschwefelung mittels Thioessigsäure ein mehr oder minder grosser Anteil des eintretenden Schwefels als Cyst(e)in- bzw. β -Methylcyst(e)in-Schwefel erscheint. Dies konnte er auch bei der Behandlung von Serin bzw. Threonin nachweisen. Ein beachtlicher Anteil des eintretenden Schwefels kann jedoch nicht als Thiol- oder Disulfid gebunden sein, wie auch Versuche von L. HAUSER (15) zeigen. Deshalb wurde eine Thioamidbildung vermutet oder das Entstehen schwefelhaltiger Ringsysteme. Bei der Behandlung von β -Phenylserin mit Thioessigsäure erhielt J. BAUDISCH neben N-Acetylphenylserin 2-Methyl-4-benzyliden-thiazolon-5, aber kein β -Phenylcystein-Derivat. H. W. STEIN (21) hat festgestellt, dass 4-Aryliden-oxazolone durch Einwirken von Thioessigsäure in die entsprechenden Thiazolone übergeführt werden:

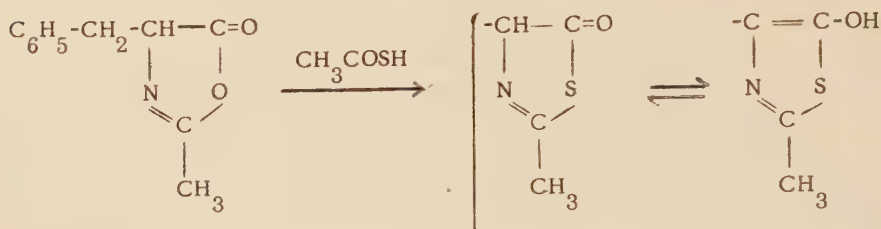


Nach diesen Ergebnissen lag die Vermutung nahe, dass Aminosäuren bei der Behandlung mit Thioessigsäure nach primärer Acetylierung unter Anhydrierung zuerst in Oxazolone und darauf in Thiazolone übergehen könnten.

Um die Reaktion von H. W. STEIN an in 4-Stellung "gesättigt" substituierten Oxazolonen zu erproben, wurde 2-Methyl-4-benzyl-oxazolon-5 mit Thioessigsäure umgesetzt. Das entsprechende Thiazolon konnte nicht erhalten werden. Dem Reaktionsprodukt kommt auf Grund der IR-Befunde (Ester- und Acylamido-Banden mit grosser Wahrscheinlichkeit folgende Konstitution zu:

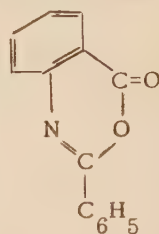


Für die Entstehung von (I) darf angenommen werden, dass das 2-Methyl-4-benzyl-oxazolon-5 analog den 4-Aryliden-oxazolonen in das Thiazolon übergeführt wird, das in diesem Fall jedoch als 5-Hydroxythiazol zu formulieren wäre)':



Vermutlich wird dieses Hydroxythiazol durch noch unverbrauchtes Oxazolon unter Bildung von (I) acyliert, da Oxazolone dieser Art bekanntlich gute Acylierungsmittel sind)''.

Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde festgestellt, dass beim 2-Phenyl-benzoxazinon durch Behandeln mit Thioessigsäure kein Austausch des Ring-Sauerstoffs gegen Schwefel zu beobachten ist.



Auf Grund dieser Befunde schien es möglich, die Reaktionsweise von Aminosäuren mit Thioessigsäure wenigstens in einigen Fällen aufzuklären. Dass ausser einer Acetylierung noch eine andere Umsetzung stattfindet, geht aus einem Versuch von L. HAUSER hervor: Er erhitzte Cystin mit einem Überschuss an Thioessigsäure 200 Stunden und erhielt ein öliges Produkt, aus dem er weder Diacetylcystin noch andere definierte Substanzen isolieren konnte.

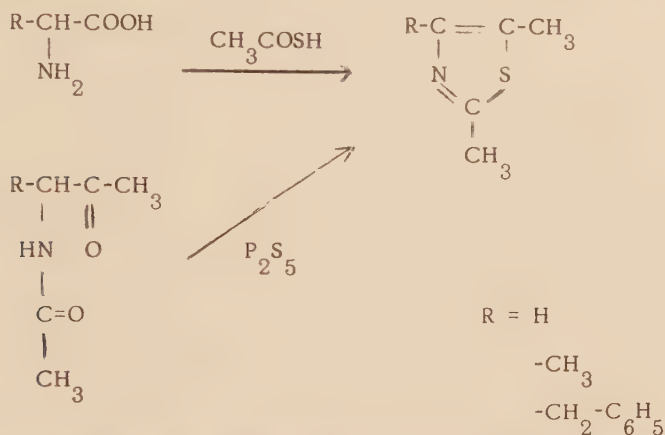
Cystin schien für nähere Untersuchungen ein ungünstiges Objekt zu sein. Deshalb zog ich für die Versuche Glycin, Alanin, Phenylalanin, Leucin und Isoleucin heran. Dabei zeigte sich, dass nach kurzem Erhitzen der Aminosäuren mit Thioessigsäure in guten Ausbeuten die Acetylderivate erhalten werden, während mit zunehmender Erhitzungsdauer die Ausbeuten absinken und je nach Art der Aminosäure dieses Produkt nach Umsetzungszeiten von 20 bis 50 Stunden praktisch nicht mehr isolierbar ist.

Zunächst gelang es, aus dem Reaktionsprodukt von Alanin mit Thioessigsäure ein -----

)' 2-Acetamidothiazolon-5 liegt als Hydroxythiazol vor (18) (S. 28 : (VI)).

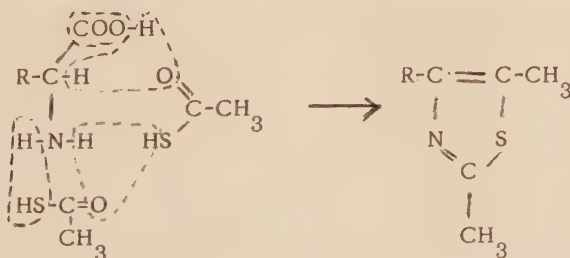
)''Zur Acylierung des Thiazolons bzw. Hydroxythiazols sei auch auf die Acetylierung von Isoxazolonen bzw. Hydroxy-isoxazolen hingewiesen (V. Kapitel S. 40).

stickstoff- und schwefel-haltiges Öl zu isolieren, das basische Eigenschaften besitzt. Über das Pikrat konnte dieses Öl als 2,4,5-Trimethylthiazol identifiziert werden;

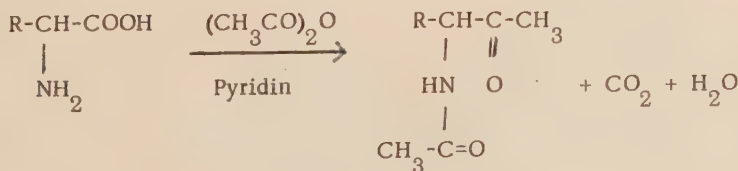


Auch von Glycin und Phenylalanin ausgehend wurden die entsprechenden Thiazole dargestellt. Die Ausbeuten liegen zwischen 30 und 50 % d. Th..

Diese Reaktion, die unter Decarboxylierung der Aminosäuren abläuft,

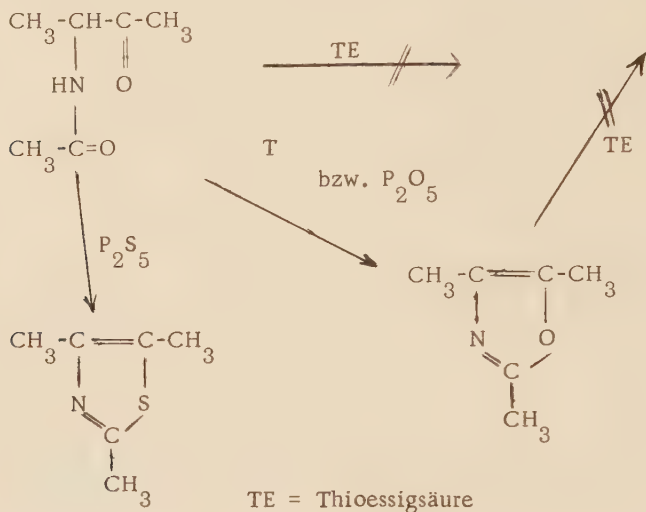


scheint eine formale Analogie zur DAKIN-WEST-Reaktion (22) aufzuweisen:



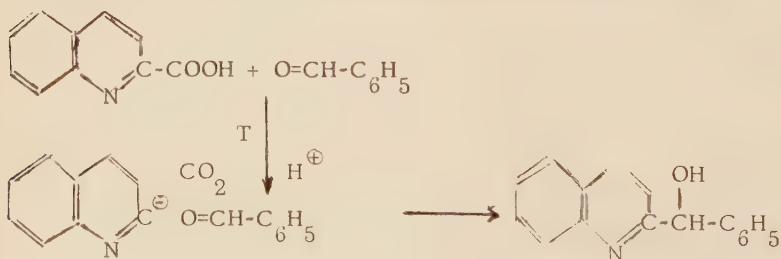
Die Bildung von Thiazolen aus Aminosäuren und Thioessigsäure verläuft jedoch wahrscheinlich nicht über die Zwischenstufe des Acetamidomethylketons,

da eine Entstehung des 2,4,5-Trimethylthiazols bei der Behandlung von 2-Acetamidobutanon-3 nicht zu beobachten war:

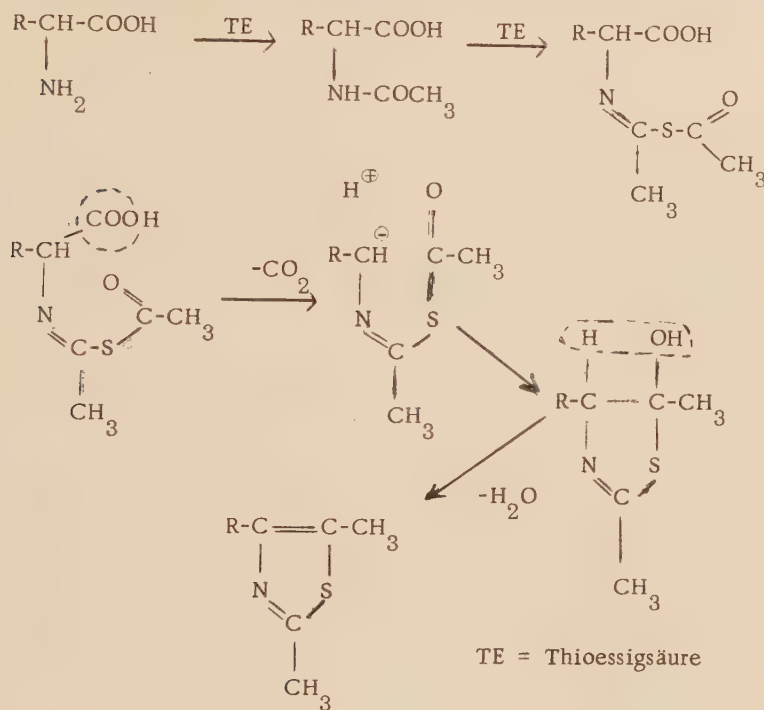


Thioessigsäure bewirkt auch keine Schwefelung des Oxazolons zum Thiazolon.

In Anlehnung an die HAMMICK-Reaktion (23), bei der leicht decarboxylierende Carbonsäurederivate mit Carbonylverbindungen reagieren, z.B.:



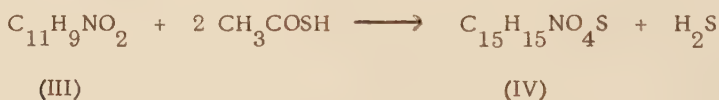
sei deshalb für die Bildung von Thiazolen aus Aminosäuren unter Einwirkung von Thioessigsäure folgender Mechanismus zur Diskussion gestellt:



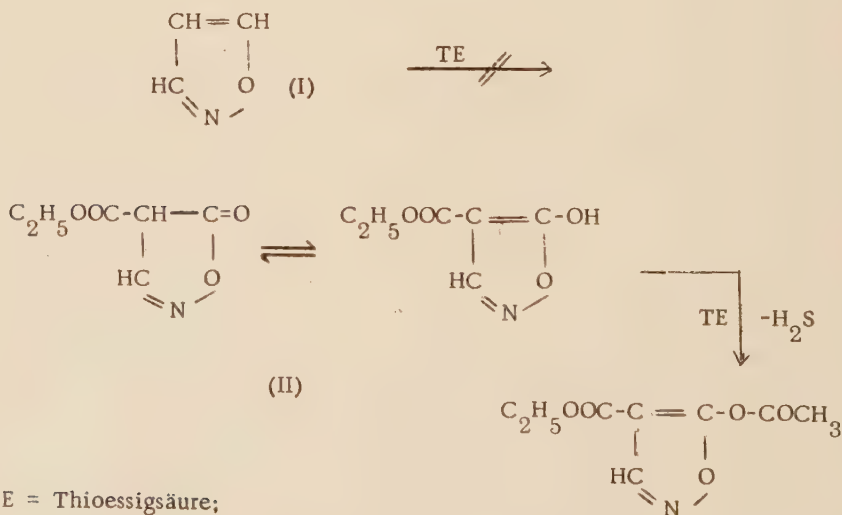
V. ÜBER DIE REAKTION VON ISOXAZOLONEN MIT THIOESSIGSÄURE

Auf Grund der Ergebnisse bei der Umsetzung von Oxazolonen mit Thioessigsäure bestand ein Interesse, das Verhalten von Isoxazolonen gegenüber Thioessigsäure zu prüfen.

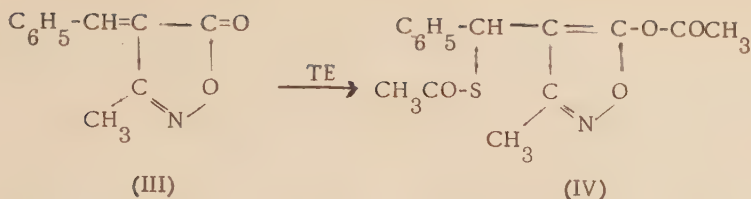
Während bei der Behandlung von Isoxazol (I) mit Thioessigsäure keine Reaktion festzustellen war, wird 4-Carbäthoxy-isoxazon-5 durch Thioessigsäure offensichtlich acetyliert. 5-Isoxazolone haben phenolischen Charakter, liefern Ester bei der Behandlung mit Acylchloriden (24) und kuppeln mit Diazoniumsalzen in 4-Stellung (25). Deshalb ist anzunehmen, dass die Thioessigsäure das 4-Carbäthoxyisoxazon-5 (II) am exocyclischen Sauerstoff acetyliert. Bei der Umsetzung von 3-Methyl-4-benzal-isoxazon-5 (III) ist ausser Acetylierung noch die Addition eines Mols Thioessigsäure zu beobachten:



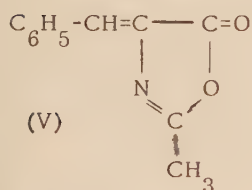
Das IR-Spektrum von (IV) besitzt eine Esterbande.



TE = Thioessigsäure;

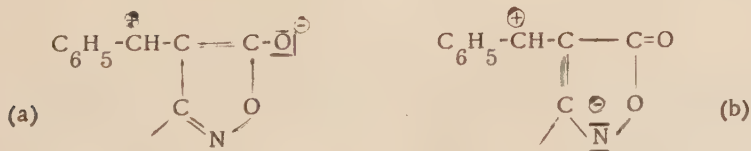


Diese Reaktionsweise von (III) war etwas überraschend, da die ringisomeren 4-Aryliden-oxazolone (z. B. (V)) an der exocyclischen Doppelbindung einer Addition von Thioessigsäure nicht zugänglich sind und lediglich unter Austausch des Ring-Sauerstoffs gegen Schwefel in die Thiazolone übergeführt werden (vgl. S. 35). Das Ringsystem des 4-H-Isoxazolons (z. B. (II)) ist bestrebt in die stabile tautomere Form des 5-Hydroxyisoxazols überzugehen und wird als heterocyclisches Phenol durch Thioessigsäure



O-acyliert. Die 4-H-Oxazolone ("gesättigte Azlactone") verhalten sich hingegen wie instabile cyclische Anhydride (O-Acyliminoäther) und erleiden mit HX-Agention Ringaufspaltung zu funktionellen Acylaminosäure-Derivaten. Diese Reaktionsweise - unter die auch der erwähnte O/S-Austausch fallen muss - findet man ebenso bei den 4-Aryliden-oxazolonen, wenngleich mit abgeschwächtem Charakter, mit den Zentren der elektrophilen Aktivität am C₂ und C₅.

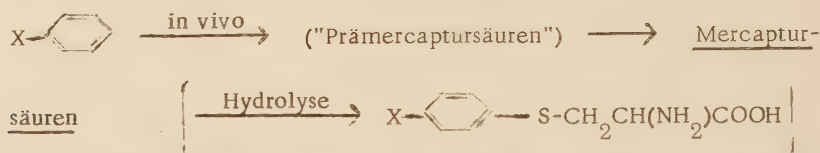
Es ist nach dem Gesagten durchaus verständlich, dass bei 4-Aryliden-isoxazolonen die Mesomerie des Bindungssystems gegen die Hydroxyisoxazol-enolat-Struktur (a) tendiert, aus der durch 1-4-Anlagerung von Thioessigsäure und O-Acetylierung (IV) entsteht. Aber, auch die Grenzstruktur (b) ist sicherlich mit Gewicht beteiligt:



Bei den 4-Aryliden-oxazolonen ist die elektrophile Aktivität des Methin-C-Atoms nach Vergleich der möglichen Grenzstrukturen (die zu (b) analoge fällt weg) geringer.

VI. FRIEDEL-CRAFT'SCHE REAKTION MIT ALIPHATISCHEN DISULFIDEN

In vivo werden Mercaptursäuren nach folgendem Schema gebildet (26, 27, 65, 66, 67, 68):

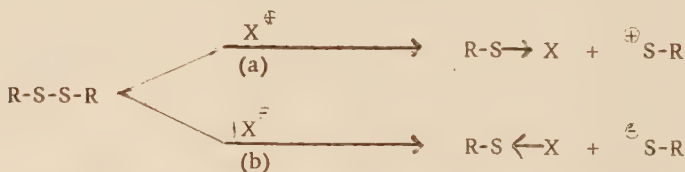


Bei der Darstellung von Mercaptursäuren aus Thiophenolen und Oxazolincarbon-säure-4-ester (2)' und beim Studium anderer Bildungsweisen (28) lag die Frage nahe, wie die primäre Verknüpfung des Cyst(e)in-Schwefels mit dem Aromaten bei der biochemischen Entstehung der Mercaptursäuren zustandekommt.

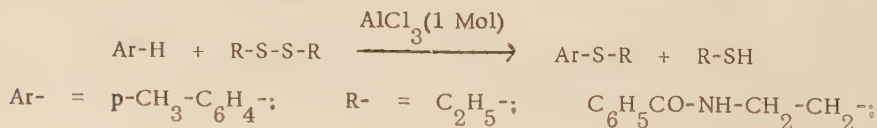
Reaktionen von Disulfiden, die unter Heterolyse der -S-S-Bindung verlaufen, finden neuerdings reges Interesse (29).



Während sich für derartige Umsetzungen von Disulfiden mit elektrophilen schwefelaffinen Agentien (a) eine grössere Zahl von Beispielen anführen lässt, sind nur wenige des anderen Typs bekannt, bei welchem ein nucleophiler Partner (b) mit dem kationischen Schwefel der Disulfidgruppe die Bindung eingeht:



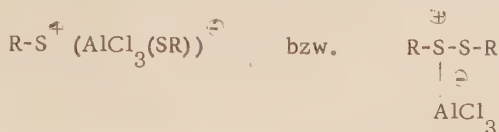
Wie ich jetzt feststellte, können primäre aliphatische Disulfide der FRIEDEL-CRAFT'schen Reaktion unterworfen werden, wobei gemischte aliphatisch-aromatische Thioäther entstehen:



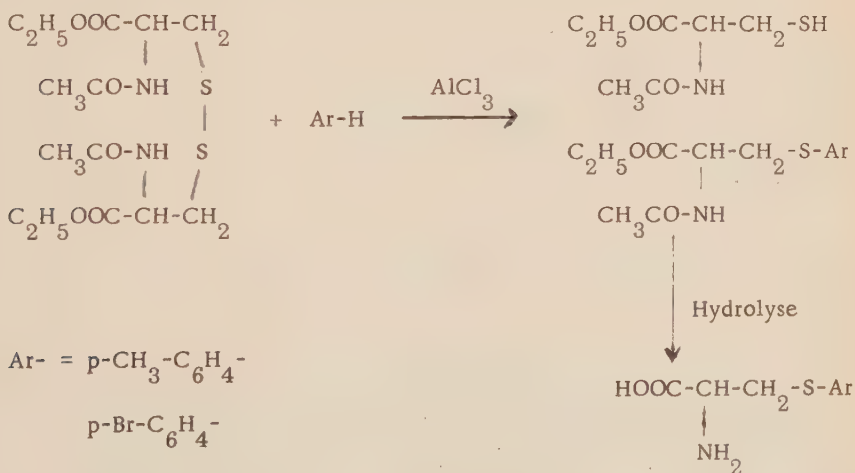
Die Ausbeute betrug bereits bei den ersten Versuchen 40 bis 50 % d. Th.

J' K. KUCHINKA, Diplomarbeit.

Diese Reaktion verdeutlicht wiederum die hohe elektrophile Reaktivität der polarisierten Disulfidbindung bzw. des Sulfenyl-Kations:

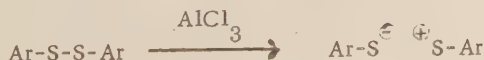


Bei der Umsetzung von N, N'-Diacetyl-cystin-diäthylester mit Toluol oder Brombenzol in Gegenwart von Aluminiumchlorid liess sich die Entstehung von S-Arylcysteinen auf papierchromatographischem Wege nach saurer Hydrolyse der Reaktionsprodukte nachweisen. Bei den Reaktionsprodukten dürfte es sich demnach mit grosser Wahrscheinlichkeit um die zugehörigen Mercaptursäure-ester handeln:

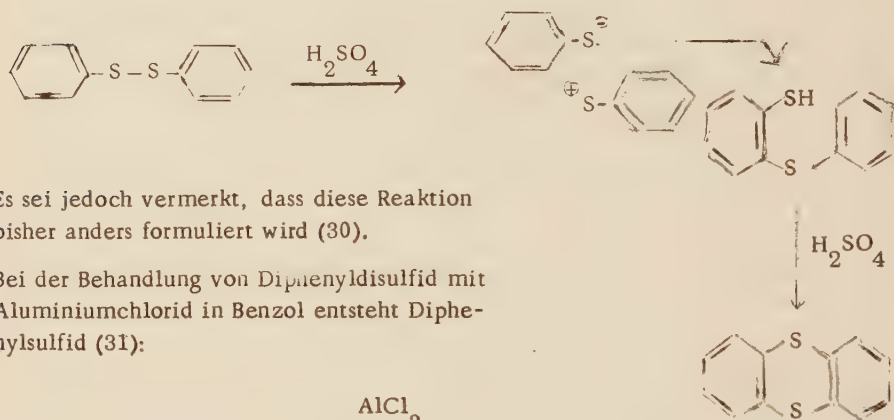


Es sei dahingestellt ob der hier beobachtete Reaktionstypus eine Möglichkeit für den Mechanismus der biochemischen Mercaptursäure-Bildung, d.h. für die primäre Verknüpfung des Cyst(e)in-Schwefels mit dem aromatischen Kern, abgeben kann.

Aromatische Disulfide erleiden durch Aluminiumchlorid ebenfalls eine heterolytische Spaltung der S-S-Bindung:

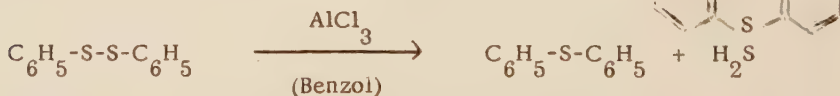


Es konnte jedoch keine Reaktion mit anwesenden Aromaten (Brombenzol, Anisol, Mesitylen) beobachtet werden. Das ist durchaus verständlich, da bei der Heterolyse der S-S-Bindung bei aromatischen Disulfiden neben dem S-Aryl-Kation ein Thio-phenolat entsteht, das einer elektrophilen Substitution bevorzugt zur Verfügung steht. Man darf annehmen, dass die bereits bekannte Umlagerung von Diphenyldisulfid zum Thianthren unter Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure ebenfalls einem derartigen Mechanismus gehorcht, wobei die Schwefelsäure gleichzeitig als Dehydrierungsmittel wirkt:

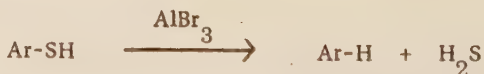


Es sei jedoch vermerkt, dass diese Reaktion bisher anders formuliert wird (30).

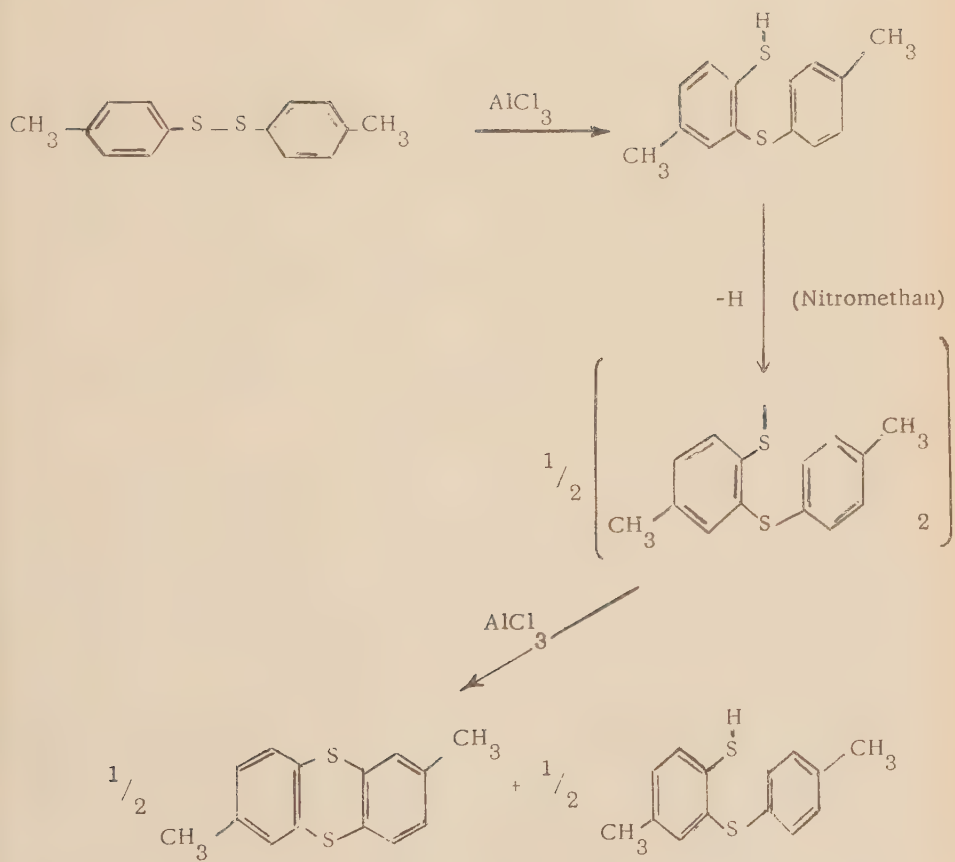
Bei der Behandlung von Diphenyldisulfid mit Aluminiumchlorid in Benzol entsteht Diphenylsulfid (31):



Auch in diesem Fall erscheint die soeben erwähnte Reaktionsweise unter intermediärer Bildung von $\text{C}_6\text{H}_5\text{-S-C}_6\text{H}_4\text{-SH}$ als durchaus möglich, da D. S. TARBELL (32) in vielen Fällen zeigen konnte, dass aromatische Mercaptane durch Aluminiumbromid bereits bei Raumtemperatur entschweifelt werden, allerdings mit einigen Ausnahmen.



Im Rahmen der vorliegenden Arbeit beschränkten sich die Versuche auf das p,p'-Ditolylsulfid, bei dessen Umsetzung mit Aluminiumchlorid in den oben bereits genannten Aromaten bzw. Nitromethan als Lösungsmittel lediglich das 2,6-Dimethylthianthren als definiertes Produkt fassbar war neben einem zähen dunkelbraunen Öl. Allerdings ist die Ausbeute an dem Thianthren nur im Falle von Nitromethan als Lösungsmittel nennenswert, was vermuten lässt, dass das Nitromethan bei dieser Reaktion als Dehydrierungsmittel wirksam wird:



EXPERIMENTELLER TEIL

Umsetzung von Benziminoäthyläther mit Thioessigsäure:

14,9 g Benziminoäthyläther (0,1 Mol) wurden in einem Kolben mit Rückflusskühler mit 25 ccm 50-proz. Thioessigsäure versetzt. Dabei trat Erwärmung ein, die sich bis zum schwachen Sieden des Gemisches steigerte. Anschliessend wurde noch 1 Stde. auf dem Dampfbad erhitzt. Die flüchtigen Anteile wurden auf dem Wasserbad unter vermindertem Druck (60-80 Torr.) abdestilliert. Der erstarrende Rückstand wurde aus Benzol umkristallisiert. Aus der benzolischen Mutterlauge wurde durch Zugabe von Petroläther ein weiterer Anteil des gleichen Produkts gewonnen. Insgesamt liessen sich 10,4 g einer Substanz vom Schmp. 127-128° isolieren, die Stickstoff aber keinen Schwefel enthält und durch Mischschmelzpunkt als Benзамid (Lit. Schmp. 128°) identifiziert wurde. Ausbeute: 86 % d. Th..

Eine Probe des Destillats wurde mit konz. Natronlauge aufgeköcht und danach angesäuert, wobei Äthylmercaptan in Freiheit gesetzt wurde. Eine einwandfreie Trennung des auf diese Weise nachgewiesenen Thioessigsäure-S-äthylesters von der Thioessigsäure und Essigsäure ist durch fraktionierte Destillation nicht möglich.

Umsetzung von Benziminoäthyläther mit Thiobensoesäure:

Zu einer Lösung von 6,9 g Thiobensoesäure (0,05 Mol) in 50 ccm Äther wurden 7,5 g Benziminoäthyläther (0,05 Mol) tropfenweise zugesetzt. Erst wenige Min. nachdem die gesamte Menge Benziminoäthyläther zugesetzt war trat allmählich Erwärmung der Lösung ein, die bis zum schwachen Sieden des Äthers führte, worauf im Eisbad gekühlt wurde. Nach wenigen Minuten begann die klare Lösung Kristalle abzuscheiden, bis ein dicker Kristallbrei entstanden war, der durch weitere Zugabe von etwas Äther überdeckt gehalten wurde. Deutlich konnte nun eine Änderung der Kristallform beobachtet werden, als sich aus dem feinkristallinen Niederschlag grosse farblose Nadeln bildeten. Diese Umwandlung vollzog sich auch beim Stehen im Eisschrank. Durch Abnutschen und Waschen mit Äther wurde dieses Produkt isoliert. Es besitzt einen Schmp. 127-128°, ist stickstoffhaltig jedoch schwefelfrei und erwies sich durch Mischschmelzpunkt als Benзамid in einer Ausbeute von 5,35 g (88 % d. Th.).

Die ätherische Lösung wurde der Destillation unterworfen. Dabei wurden 8,1 g einer Flüssigkeit erhalten vom Sdp.₁₂ 118,5 - 121,5°, die als Thiobensoesäure-S-äthylester (Lit. Sdp.₃₁ 146°) identifiziert wurde; Das Produkt enthält keinen Stickstoff jedoch Schwefel, gibt mit Ammoniak und Natriumnitroprussiat eine verzögerte Reaktion auf -SH und liefert nach alkalischer Hydrolyse

(mit konz. Natronlauge 30 Min. auf dem Dampfbad erhitzt) und anschliessen- dem Ansäuern Benzoesäure und Äthylmercaptan.

Die Ausbeute an Thiobenzoesäure-S-äthylester betrug 96 % d.Th., die an Benzamid 97 % d.Th., da aus dem geringfügigen Destillationsrückstand weitere 0.55 g Benzamid gewonnen wurden.

Umsetzung von Benziminoäthyläther mit p-Thiokresol:

29.8 g Benziminoäthyläther (0.2 Mol) und 24.8 g p-Thiokresol (0.2 Mol) wurden in einem verschlossenen Kolben 40 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde unter vermindertem Druck (15 Torr.) destilliert und dabei ein Destillat erhalten, das im Bereich von 85 - 120° überging. Der Destillationsrückstand wurde aus wenig Benzol kristallisiert und lieferte dabei 10.8 g Benzamid. Aus der benzolischen Mutterlauge wurde durch Zusatz von Petroläther ein weiterer Anteil dieses Produkts isoliert, sodass sich die Ausbeute auf 13.1 g Benzamid erhöhte (54 % d.Th.).

Das Destillat wurde mit Äther versetzt und zur Entfernung des unveränderten Iminoäthers und Thiokresols mit verdünnter Salzsäure und verdünnter Natronlauge ausgeschüttelt. Die abgetrennte, über Natriumsulfat getrocknete ätherische Lösung lieferte nach Abziehen des Äthers einen geringen öligen Rückstand, der destilliert wurde. Dabei wurden 2.4 g einer Flüssigkeit vom Sdp. ¹⁵ 116-119° erhalten, die keinen Stickstoff aber Schwefel enthält und keine Mercaptan- oder Disulfid-Reaktion gibt. Durch Oxydation zum p-Tolyl-äthyl-sulfon (33) wurde diese Flüssigkeit als p-Tolyl-äthyl-thioäther (Lit. Sdp. ²⁰ 122-125°) identifiziert (Ausbeute: 8 % d.Th.).

p-Tolyl-äthyl-sulfon; Schmp. 54-55° (Lit. Schmp. 55-56°).

Bemerkung: Die relativ grosse Ausbeute an Benzamid ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass während der langen Umsetzungsdauer eine teilweise Oxydation des Thiokresols zum Disulfid unter Bildung von Wasser stattfand und eine Hydrolyse des Benziminoäthyläthers zum Benzamid erfolgte.

Bei einem Vorversuch wurden 7.5 g Benziminoäthyläther (0.05 Mol) mit 6.2 g p-Thiokresol (0.05 Mol) 2 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Ausser unverändertem Ausgangsmaterial konnten nur 0.5 g Benzamid (8 % d.Th.) isoliert werden.

Umsetzung von Benziminoäthyläther mit Essigsäure:

7.5 g Benziminoäthyläther (0.05 Mol) wurden in einem Kolben mit Rückflusskühler mit 3.0 g Eisessig (0.05 Mol) vermischt. Eine anfängliche Erwärmung klang rasch wieder ab. Nachdem die Mischung 30 Min. bei Raumtemperatur stand, ohne dass eine merkbare Veränderung zu beobachten war, wurde auf dem Dampfbad erhitzt. Bereits nach wenigen Minuten setzte eine schnell zunehmende Kristallisation ein. Nach einer Erhitzungsdauer von 30 Min. und nach dem Erkalten wurde der entstandene Kristallbrei mit Äther verrührt, abgenutscht und mit Äther gewaschen (3.1 g). Die Mutterlauge wurde bei 12 Torr. eingedampft und aus dem geringen erstarrten Rückstand durch Behandeln mit Äther ein weiterer Anteil des gleichen Produkts erhalten. Insgesamt wurden 3.62 g einer Substanz vom Schmp. 227-230° isoliert, die stickstoffhaltig ist. Der Mischschmp. mit 2, 4, 6-Triphenyl-1, 3, 5-triazin (34) (Schmp. 226-228°; Lit. Angaben zwischen 224° und 235°) zeigte keine Depression. Ausbeute: 70 % d. Th.).

3.0 g Benziminoäthyläther (0.02 Mol) wurden in einem verschlossenen Gefäß mit 1.2 g Eisessig (0.02 Mol) in 5 ccm Äther versetzt und bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach ca. 4 Stdn. setzte zögernde Kristallisation langer, dünner farbloser Nadeln ein, die sich nur langsam vermehrten. Nach 3 Tagen wurden die Kristalle isoliert und erwiesen sich wie bei vorheriger Umsetzung als 2, 4, 6-Triphenyl-1, 3, 5-triazin.

Ausbeute: 0.61 g (29 % d. Th.).

7.5 g Benziminoäthyläther (50 mMol) und 0.3 g Eisessig (5 mMol) wurden gleich dem ersten Versuch zur Umsetzung gebracht. Die Ausbeute an dem Triazin betrug in diesem Fall nur 0.79 g (15 % d. Th.).

2-Methyloxazolinmeth-jodid:

2-Methyloxazolinmeth-jodid entsteht in exothermer Reaktion aus 2-Methyloxazolin und Methyljodid (7). Da dieses Salz sehr hygroskopisch ist, wurden die weiteren Umsetzungen - unter Feuchtigkeitsausschluss - direkt mit dem Reaktionsprodukt, einem allmählich kristallin erstarrenden zähen Öl, vorgenommen. Bei den folgend beschriebenen Umsetzungsversuchen war eine Rückgewinnung des 2-Methyloxazolinmeth-jodids in kristallisierter Form nie möglich, sobald bei der Aufarbeitung Wasser zugesetzt werden musste.

2-Methyloxazolinmeth-tosylat:

2-Methyloxazolinmeth-tosylat wurde analog dem Jodid durch Umsetzung von 2-Methyloxazolin und p-Toluolsulfonsäuremethylester gewonnen. Für die Eigenschaften und die weiteren Umsetzungen gelten die gleichen Aussagen wie beim Methyloxazolinmeth-jodid, jedoch kommt im Falle des Tosylats hinzu, dass bei allen folgenden Versuchen zumindest ein Anionenaustausch erfolgte.

Versuch zur Umsetzung von 2-Methyloxazolinmeth-jodid mit Natriummalonester:

Zu 0,1 Mol 2-Methyloxazolinmethjodid (aus 8,5 g 2-Methyloxazolin und 17,0 g Methyljodid) wurde 0,1 Mol Natrium-malonester (aus 16,0 g Malonsäurediäthylester und 2,3 g Natrium) in 60 ccm wasserfreiem Äthanol zugefügt und unter Rückfluss (CaCl₂-Rohr) 4 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Der Alkohol wurde i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wurde zweimal mit Äther ausgezogen, doch wurde hierdurch nur eine ganz geringfügige Kristallbildung im zähen Öl erreicht. Aus den vereinigten Ätherextrakten wurden lediglich 1,0 g Malonester durch Destillation erhalten. Nachdem das sirupöse Öl nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte, wurde es mit Wasser versetzt, wobei sich 10,5 g einer Flüssigkeit abschieden. Die wässrige Lösung wurde mit Äther extrahiert und aus der ätherischen Lösung nach Abziehen des Äthers ein weiterer Anteil einer Flüssigkeit gewonnen, bei der es sich ebenso wie bei der zuvor abgeschiedenen um Malonester handelte. Nach Destillation wurden so insgesamt 13,6 g Malonsäurediäthylester (85 %) zurückgewonnen.

Die wässrige Lösung wurde i. Vak. eingedampft und ein zähes gelbliches Öl erhalten, das sich nicht zur Kristallisation bringen liess.

Versuch zur Umsetzung von 2-Methyloxazolinmethjodid mit Indolyl-magnesiumbromid:

0,1 Mol 2-Methyloxazolinmethjodid wurde unter Feuchtigkeitsausschluss in einem Kolben mit Rückflusskühler mit 0,1 Mol Indolylmagnesiumbromid in Dibutyläther (35) versetzt und 1 Stde. auf dem Dampfbad erhitzt, ohne dass eine sichtbare Änderung eintrat. Das unlösliche Methyloxazolinmethjodid wurde unverändert zurückgewonnen, die abdekantierte ätherische Lösung wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit Wasser zersetzt, wobei sich Indol abschied.

Versuch zur Umsetzung von 2-Methyloxazolinmeth-tosylat mit Indolyl-magnesiumbromid:

0.1 Mol 2-Methyloxazolinmeth-tosylat (aus 8.5 g 2-Methyloxazolin und 18.6 g p-Toluolsulfonsäuremethylester) wurden wie im vorhergehenden Versuch mit 0.1 Mol Indolyl-magnesiumbromid in Dibutyläther auf dem Dampfbad erhitzt. Dabei fand eine sichtbare Umsetzung statt und bereits nach 10 Min. war ein Großteil des Kolbeninhalts erstarrt. Nach 2-stdg. Erhitzen und nach dem Erkalten wurden durch Abnutschen und Waschen mit Äther 48.5 g einer noch schwach ätherfeuchten Festsubstanz gewonnen (die eingesetzten Ausgangssubstanzen betrugen zusammen 49.1 g). Anscheinend handelt es sich um ein Gemisch von Methyl-oxazolinmethbromid und Indolyl-magnesiumtosylat, da auf Zusatz von Wasser Indol abgeschieden wird; 9.7 g des Produkts wurden mit Äther versetzt und mit Wasser geschüttelt bis 2 klare Schichten entstanden. Die abgetrennte ätherische Lösung wurde bei vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand aus Wasser kristallisiert, wodurch 1.75 g Indol (das entspricht 74 %) zurückgewonnen wurden. 8.0 g des Produkts wurden in wenig Ameisensäure heiss gelöst; beim Kühlen kristallisierten 3.1 g eines schwefelhaltigen Magnesiumsalzes aus (Magnesium-tosylat).

Versuch zur Umsetzung von 2-Methyloxazolinmeth-tosylat mit Kaliumthioacetat in Thioessigsäure:

0.1 Mol 2-Methyloxazolinmeth-tosylat wurden mit einer Lösung von 11.4 g Kaliumthioacetat (0.1 Mol) in 30 ccm 50-proz. Thioessigsäure versetzt, wobei unter Erwärmung spontan ein Kristallbrei entstand. Es wurde 30 Min. am Rückflusskühler auf dem Dampfbad erhitzt; dabei bildete sich eine klare Lösung. Anschließend wurde die überschüssige Thioessigsäure bei 14 Torr. abdestilliert und der erstarrte Rückstand mit Alkohol verrührt. Der Kristallbrei wurde abgenußt und mit wenig wasserfreiem Äthanol nachgewaschen. Bei dieser Substanz (18.8 g) handelt es sich um Kaliumtosylat (sie ist ein organisches Kaliumsalz, enthält keinen Stickstoff, ist schwefelhaltig und besitzt keine -SH-Funktion).

Die alkoholische Lösung wurde bei vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand, ein zähes Öl, konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Eine grössere Probe wurde mit einer Bleiacetat-Lösung versetzt, ohne dass hierbei ein Bleisalz ausfiel; selbst beim längeren Erhitzen auf dem Dampfbad wurden nur Spuren von Bleisulfid abgeschieden. Vermutlich ist dieses Produkt in der Hauptsache 2-Methyloxazolinmeth-acetat. Es ist unlöslich in Äther, Ligroin, Benzol, aber sehr gut löslich in Wasser oder Alkohol. Eine Probe wurde mit konz. Salzsäure 1 Stde. unter Rückfluss erhitzt, die überschüssige Salzsäure i. Vak. abgezogen, der Rückstand des Hydrolysats alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt.

Aus der ätherischen Lösung liess sich ein schwefelfreies Pikrat vom Schmp. 147-148^o erhalten, das keine Depression beim Mischschmp. mit dem Pikrat von N-Methyl-1-aminoäthanol-2 (Schmp. 148-150^o) gibt.

Versuch zur Umsetzung von 2-Methyloxazolinmeth-tosylat mit Kaliumthiobenzoat:

0.1 Mol 2-Methyloxazolinmeth-tosylat wurden in 100 ccm wasserfreiem Äthanol gelöst und 17.6 g Kaliumthiobenzoat (0.1 Mol) zugefügt. Unter Wärmeentwicklung entstand ein dicker Brei, der unter Feuchtigkeitsausschluss 1 Stde. auf dem Dampfbad am Rückflusskühler erhitzt wurde. Nach dem Erkalten wurde der Niederschlag durch Abnutschen isoliert und mit Alkohol gewaschen und erwies sich wie im vorherigen Versuch als Kaliumtosylat in praktisch quantitativer Ausbeute (21 g). Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand, ein zähes Öl, konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Die Nitroprussid-Reaktion auf -SH ist sehr stark. Ein Teil dieses Produkts wurde - wie bei der oben beschriebenen Umsetzung mit Kaliumthioacetat - der sauren Hydrolyse unterworfen. Dabei wurde Benzoesäure in Freiheit gesetzt. Das filtrierte Hydrolysat wurde wie bei dem vorherigen Versuch aufgearbeitet und ebenfalls das Pikrat von N-Methyl-1-aminoäthanol-2 erhalten.

Damit erscheint es wahrscheinlich, dass lediglich ein Ionenaustausch stattgefunden hat, unter Bildung von Kaliumtosylat und 2-Methyloxazolinmeth-thiobenzoat.

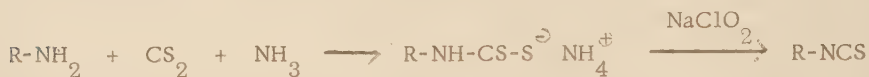
Umsetzung von 2-Methyloxazolinmeth-tosylat mit Phenylmagnesiumbromid:

In einem Kolben mit Rückflusskühler, Rührer und Tropftrichter wurde unter Feuchtigkeitsausschluss zu 0.3 Mol 2-Methyloxazolinmeth-Tosylat (aus 25.5 g 2-Methyloxazolin und 55.8 g p-Toluolsulfonsäuremethylester) 0.3 Mol Phenylmagnesiumbromid (aus 47.1 g Brombenzol und 7.3 g Magnesium) in 80 ccm Äther unter Rühren zugetropft. Unter Sieden des Äthers fiel ein derart dicker Niederschlag aus, dass noch mehr Äther zugesetzt werden musste um ein Rühren zu ermöglichen. Der erhaltene Brei wurde schliesslich noch mit einem Glasstab kräftig verrührt. Nach Stehen über Nacht wurde der Niederschlag abgesaugt und mit Äther gewaschen. 138 g noch schwach ätherfeuchtes Produkt wurde so isoliert (die Ausgangsstoffe betrugen insgesamt 136 g), aus dem - wie bei der Umsetzung mit Indolylmagnesiumbromid - Magnesiumtosylat zu gewinnen ist. Da keine einwandfreie Trennung des Gemisches auffindbar war, wurden 13.8 g des Produkts mit 30 ccm Salzsäure 1 : 1 durch 1-stdg. Erhitzen auf dem Dampfbad hydrolysiert. Danach wurde mit 70 ccm Wasser verdünnt und mit 100 ccm Äther ausgeschüttelt. Die

Ätherphase wurde mit Wasser gewaschen, eingedampft und ein öliger Rückstand erhalten. Aus diesem wurde in alkoholischer Lösung ein Dinitrophenylhydrazon gewonnen, das sich am besten aus Eisessig umkristallisieren lässt und einen Schmp. 250° besitzt. Der Mischschmp. mit dem 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Acetophenons gab keine Depression (Lit. Schmp. 250°). Die Ausbeute betrug 2.74 g (das entspricht 31 % d. Th.).

Neue Methode zur Darstellung von Oxazolidothion-2:

Nach der Methode von E. SCHMIDT (9) lassen sich Senföle in ausgezeichneten Ausbeuten gewinnen; Primäre Amine werden mit Schwefelkohlenstoff und Ammoniak in das Ammonium-dithiocarbamat übergeführt und dieses - unter Entstehung von Schwefel - mit einer Natriumchlorit-Lösung oxydiert:



α-Aminoalkohole lassen sich der gleichen Reaktion unterziehen, wobei die Senföle jedoch nur intermediär entstehen und sofort Ringschluss zu Oxazolidothionen erleiden.

Oxazolidothion-2:

30.5 g 1-Aminoäthanol-2 (0.5 Mol) und 83 ccm Ammoniak (25-proz.; 1.1 Mol) wurden in einem 500 ccm dreifachtubulierten Schliffkolben mit Rührer, Rückflusskühler und Tropftrichter in einem Eis-Kochsalz-Bad gekühlt. Unter Rühren wurden 48.0 g Schwefelkohlenstoff (0.63 Mol) innerhalb von 40 Min. zugetropft. Anschliessend wurde das Kühlbad entfernt und 4 Stdn. bei Raumtemperatur weitergerührt, wobei eine bräunlichgelbe einheitliche Lösung entstand, die über Nacht stehen gelassen wurde. Diese Lösung des Dithiocarbamats wurde mit 500 ccm Wasser in eine 2 bis 3 l Weithalsflasche gespült und 300 ccm Methylenchlorid hinzugefügt. Bei ca. 18° wurde eine Lösung von 56 g 80-proz. techn. Natriumchlorit (0.5 Mol) in 150 ccm Wasser unter kräftigem Rühren langsam zugetropft. Dabei stieg die Temperatur auf 25° , worauf im Eisbad gekühlt wurde und die Temperatur unter 20° gehalten wurde. Anschliessend wurde noch 3 bis 4 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt und über Nacht stehen gelassen, wobei sich ein Grossteil des ausgefallenen Schwefels kristallin absetzt. Es wird filtriert, mit wenig Wasser und Methylenchlorid nachgewaschen und die Methylchlorid-Schicht abgetrennt. Nach Abdestillieren des Methylenchlorids auf dem Dampfbad hinterbleibt ein fester

Rückstand, ca. 20 g noch unreines Oxazolidothion-2. Aus der wässrigen Lösung wird durch Ausschütteln mit Methylenchlorid (5 - 6-mal mit je 200 ccm) ein weiterer Anteil dieses Produkts gewonnen, wodurch sich die Rohausbeute auf 44 - 49 g erhöht. Zur Entfernung des Schwefels wurde dieses Produkt in 500 ccm warmen Wasser gelöst und vom Schwefel (Filterschleimtabletten und eventl. Aktivkohle) abfiltriert. Die klare wässrige Lösung wurde i. Vak. eingedampft und der kristalline Rückstand getrocknet. Die Ausbeute an Oxazolidothion-2 vom Schmp. $93-95^{\circ}$ schwankte bei den einzelnen Ansätzen zwischen 36 - 46 g (70-89 % d. Th.). Anscheinend ist die Ausbeute besser, wenn die Temperatur bei der Zugabe von Natriumchlorit-Lösung tiefer (unter 15°) gehalten wird.

Durch Kristallisation kann das Produkt weiter gereinigt werden (Schmp. $95.5 - 96.5^{\circ}$ aus Benzol). Der Mischschmp. mit Oxazolidothion-2 nach (36) gibt keine Depression.

Eigenschaften: Oxazolidothion-2 erleidet beim Erhitzen über den Schmp. eine Zersetzung (COS?). Beim Erhitzen bis 105° ist eine schwache Verfärbung zu beobachten und der Schmelzpunkt der Substanz wird erniedrigt. Beim Erhitzen über 105° tritt eine schwache Gasentwicklung ein, die mit steigender Temperatur stärker wird. Eine Probe, die 15 Min. auf 125° erhitzt wurde, konnte nicht mehr zur Kristallisation gebracht werden und gibt ein schmieriges Zersetzungsprodukt.

5-Methyloxazolidothion-2:

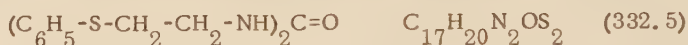
Von 37.5 g 1-Aminopropanol-2 (0.5 Mol) ausgehend wurde die analoge Umsetzung wie bei der Darstellung des Oxazolidothion-2 vorgenommen. Die Rohausbeute betrug 57.5 g. Dieses Produkt wurde auf gleiche Weise vom Schwefel befreit und aus wenig Wasser kristallisiert. Dabei wurden 46.0 g 5-Methyloxazolidothion-2 vom Schmp. $72-73^{\circ}$ erhalten (79 % d. Th.). Aus der Mutterlauge liessen sich durch Einengen weitere 3.5 g dieser Substanz gewinnen, wodurch sich die Ausbeute auf (85 % d. Th.) erhöhte. Eine weitere Reinigung ist durch Kristallisation aus Benzol/Petroläther möglich. Das Produkt gibt keine Depression beim Mischschmp. mit 5-Methyloxazolidothion-2 nach (36) (Lit. Schmp. $73-75^{\circ}$).

Eigenschaften: Beim Erhitzen über 100° ist eine Zersetzung unter Gasentwicklung zu beobachten. Dieses Gas dürfte COS sein, da es kein Schwefelwasserstoff ist, aber zu diesem hydrolysiert wird.

N, N' - Di - (phenylmercaptoäthyl) - harnstoff:

1) Durch Umsetzung von Oxazolidothion-2 mit Thiophenol:

2.06 g Oxazolidothion-2 (20 mMol) und 2.2 g Thiophenol (20 mMol) wurden in einem Kolben mit Rückflusskühler auf dem Dampfbad erhitzt. Nachdem das Gemisch geschmolzen war, trat Gasentwicklung ein (H_2S), die nach 1 Stde. beendet war. Nach weiteren 30 Min. erstarrte der Kolbeninhalt schlagartig. Es wurde weitere 30 Min. erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Produkt mit Äther verrieben, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach Kristallisation aus Äthanol (auch Essigester ist geeignet) wurden 2.46 g einer Substanz vom Schmp. $149-150^\circ$ erhalten, die Schwefel und Stickstoff enthält. Ausbeute: 74 % d. Th..



(K1)	2.492 mg Subst.,	5.600 mg CO_2 ;	1.380 mg H_2O
	4.236 mg Subst.,	0.319 ccm N_2 bei $23^\circ/728$ Torr.	
	4.785 mg Subst.,	2.86 ccm n/50 Jod	

Ber.	C 61.40	H 6.06	N 8.42	S 19.29
Gef.	C 61.32	H 6.20	N 8.32	S. 19.16

2) Durch Umsetzung von Oxazolidon-2 mit Thiophenol:

1.30 g Oxazolidon-2 (15 mMol) (37) und 1.7 g Thiophenol (15.5 mMol) wurden in einem Kolben mit Rückflusskühler im Ölbad von $140 - 150^\circ$ 2 Stdn. erhitzt. Dabei liess sich die Entwicklung von Kohlendioxyd feststellen. Nach dem Erkalten erstarrte der Kolbeninhalt und liess sich auf dem Dampfbad nicht mehr verflüssigen. Das Produkt wurde mit Äther verrieben, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach Kristallisation aus wenig heissem Alkohol wurden 1.50 g einer Substanz vom Schmp. 149° erhalten, die keine Depression beim Mischschmp. mit dem Umsetzungsprodukt aus Oxazolidothion-2 mit Thiophenol aufweist. Ausbeute: 61 % d. Th..

Bei einem Vorversuch wurden 1.0 g Oxazolidon-2 und 1.3 g Thiophenol 3 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Eine Gasentwicklung war nicht zu beobachten. Nach dem Erkalten wurde das teilweise erstarrte Gemisch mit Äther verrührt, die Kristalle abgesaugt und mit Äther gewaschen und aus Benzol umkristallisiert. Diese Substanz (0.8 g) erwies sich als reines, nicht umgesetztes Oxazolidon-2.

3) Aus S-Phenyl-cysteamin und Phosgen:

Zu einer Lösung von 22.0 g Thiophenol (0.2 Mol) in 100 ccm Benzol wurden unter Rühren 8.6 g Äthylenimin (0.2 Mol) in 100 ccm Benzol zugetropft. Wegen des tiefen Siedepunkts von Äthylenimin und der exothermen Reaktion wurde die Umsetzung am Rückflusskühler ausgeführt und im Eiswasser-Bad gekühlt, sobald die Temperatur der Lösung über 30° stieg. Anschliessend wurde 4 Stdn. bei Raumtemperatur weitergerührt und schliesslich die benzolische Lösung auf dem Dampfbad kurz zum Sieden gebracht.

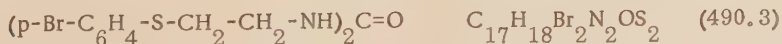
Zu dieser benzolischen Lösung von S-Phenyl-cysteamin wurde eine Lösung von 15 g Ätzkali in 200 ccm Wasser zugefügt und unter kräftigem Rühren und Eis-Bad-Kühlung Phosgen eingeleitet, wobei ein farbloses Produkt ausfiel. Als keine weitere Fällung zu beobachten war, wurde das Einleiten von Phosgen unterbrochen und noch 1 Stde. ohne Kühlung weitergerührt. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Benzol und Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Nach Einengung der alkoholischen Mutterlauge wurden insgesamt 26.5 g einer Substanz vom Schmp. 149 - 150° gewonnen. Der Mischschmp. mit dem Reaktionsprodukt von Oxazolidothion-2 bzw. Oxazolidon-2 mit Thiophenol gibt keine Depression.

Die Ausbeute an N, N'-Di-(phenylmercaptoäthyl)-harnstoff entspricht 80 % d. Th..

N, N'-Di-(p-Bromphenylmercaptoäthyl)-harnstoff:

1) Durch Umsetzung von Oxazolidothion-2 mit p-Bromthiophenol:

2.06 g Oxazolidothion-2 (20 mMol) und 4.0 g p-Bromthiophenol (22 mMol) wurden in einem Kolben mit Rückflusskühler auf dem Dampfbad erhitzt. Das Gemisch schmolz unter Entwicklung von Schwefelwasserstoff, verfestigte sich jedoch wieder nach ca. 15 Minuten. Es wurde noch weitere 10 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Produkt mit Äther verrieben, abgesaugt und mit Äther und Wasser gewaschen. Nach Umkristallisieren aus Äthanol (auch Amylacetat ist geeignet) wurden 3.25 g einer schwefel- und stickstoff-haltigen Substanz vom Schmp. 167-168° gewonnen. Ausbeute: 65 % d. Th..



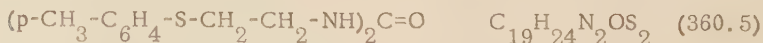
(K2)	4.222 mg Subst.,	6.46 mg CO ₂ ;	1.43 mg H ₂ O			
	15.94 mg Subst.,	3.25 ccm n/50 AgNO ₃				
	5.680 mg Subst.,	0.290 ccm N ₂ bei 21°/710 Torr.				
	4.327 mg Subst.,	1.72 ccm n/50 Jod				
Ber.	C 41.64	H 3.70	Br 32.60	N 5.72	S 13.08	
Gef.	C 41.76	H 3.79	Br 32.58	N 5.53	S 12.74	

2) Durch Umsetzung von Oxazolidon-2 mit p-Bromthiophenol:

1.74 g Oxazolidon-2 (20 mMol) wurden mit 4.0 g p-Bromthiophenol (22 mMol) im Ölbad von 140-150° erhitzt. Die CO₂-Entwicklung war nach 15 Min. beendet, nach weiteren 15 Min. wurde das Ölbad entfernt. Das erstarrte Produkt wurde mit Äther verrieben, abgenutscht und mit Äther und Wasser gewaschen und aus wenig heissem Amylacetat kristallisiert. Es wurden 3.10 g (63 % d. Th.) einer Substanz vom Schmp. 168-169° gewonnen, die beim Mischschmp. mit dem Produkt aus Oxazolidothion-2 und p-Bromthiophenol keine Depression gab.

N, N'-Di-(p-tolylmercaptoäthyl)-harnstoff:

1.74 g Oxazolidon-2 (20 mMol) und 2.6 g p-Thiokresol (21 mMol) wurden im Ölbad von 140-150° erhitzt. Wenige Minuten nachdem das Gemisch geschmolzen war, setzte CO₂-Entwicklung ein. Nach 90 Min. wurde das Ölbad entfernt. Das beim Erkalten erstarrte Reaktionsprodukt wurde mit Äther verrieben, abgesaugt und mit Äther und Wasser gewaschen. Nach Umkristallisieren aus Äthanol wurden 2.85 g einer Substanz vom Schmp. 139° erhalten, die sich durch Mischschmp. als identisch mit dem von J. BAUDISCH (2) hergestellten N, N'-Di-(p-tolylmercaptoäthyl)-harnstoff erwies. (Schmp. 140°) erwies. Ausbeute: 79 % d. Th..



Versuch zur Umsetzung von 5-Methyloxazolidothion-2 mit p-Thiokresol:

1.17 g 5-Methyloxazolidothion-2 (10 mMol) wurden mit 1.4 g p-Thiokresol (11 mMol) 1 Stde. auf dem Dampfbad erhitzt, ohne dass eine Gasentwicklung in der Schmelze zu beobachten war. Nach dem Erkalten wurde mit Äther-Petroläther

*) Aus Oxazolidothion-2 und p-Thiokresol.

(1 : 1) verrieben und die abgeschiedenen Kristalle isoliert, die sich als 0.95 g unverändertes 5-Methyloxazolidothion-2 erwiesen.

Bei einem zweiten Versuch wurde der gleiche Ansatz in einem Kolben mit Rückflusskühler im Ölbad erhitzt. Die Temperatur des Ölbad wurde zuerst 1 Stde. auf 120° gehalten (eine Gasentwicklung war nicht feststellbar) und anschliessend 3 Stunden auf 150° . Bei dieser Temperatur liess sich das Entweichen eines schwefelhaltigen Gases nachweisen, das hydrolytisch unter Bildung von Schwefelwasserstoff gespalten wird (COS). Offensichtlich handelt es sich um die bereits erwähnte Zersetzung von 5-Methyloxazolidothion-2, da nur 0.45 g dieses Stoffes zurückgewonnen wurden. Ein Umsetzungsprodukt war nicht fassbar.

Versuch zur Umsetzung von 5-Methyloxazolidothion-2 mit p-Bromthiophenol:

1.17 g 5-Methyloxazolidothion-2 (10 mMol) wurden mit 2.0 g p-Bromthiophenol (11 mMol) in einem Kolben mit Rückflusskühler 30 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Als keine Gasentwicklung nachweisbar war wurde im Öl-Bad höher erhitzt, zuerst 90 Min. von 110° auf 150° ansteigend und danach 3 Stdn. bei 150° . Wie bei dem Umsetzungsversuch mit Thiokresol war keine Umsetzung festzustellen, nur eine Zersetzung des 5-Methyloxazolidothion-2, von dem 0.35 g durch Behandeln mit Äther-Petroläther (1 : 1) zurückgewonnen wurden.

Versuch zur Umsetzung von 5-Phenyloxazolidon-2 mit p-Thiokresol:

2.12 g 5-Phenyloxazolidon-2 (13 mMol) und 1.7 g p-Thiokresol (14 mMol) wurden 3 Stdn. auf dem Öl-Bad erhitzt. Die Bad-Temperatur betrug $140-145^{\circ}$. Eine Gasentwicklung war nicht feststellbar. Nach dem Erkalten erstarrte die Schmelze. Nach Verreiben mit Petroläther wurde der Niederschlag abgenutscht und aus Benzol umkristallisiert. Diese Substanz erwies sich als unverändertes 5-Phenyloxazolidon-2 (1.90 g).

Polymerisation von Oxazolidothion-2:

1) durch Essigsäure:

10.3 g Oxazolidothion-2 (0.1 Mol) und 6.0 g Eisessig (0.1 Mol) wurden vermischt und auf dem Dampfbad erhitzt. Dabei ging das Oxazolidothion-2 in Lösung, aber fast gleichzeitig begann eine Trübung, die sich rasch verstärkte und innerhalb von 30 Min. war ein dicker Brei entstanden. Dieser wurde nach dem Erkalten mit

Alkohol verrührt und über Nacht im Eisschrank stehen gelassen. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit Alkohol und Äther gewaschen. Das farblose amorphe Produkt wurde mit heissem Wasser behandelt, nach dem Erkalten abgenutscht und wieder mit Alkohol und Äther gewaschen. Diese Substanz (9.5 g) enthält Stickstoff und Schwefel. Schmp. 198-202°. Sie ist in allen üblichen Lösungsmitteln praktisch unlöslich; in der Hitze löst sie sich in Pyridin, Formamid, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxyd, in der Kälte ist sie in diesen Lösungsmitteln nur beschränkt löslich. Durch Umfällen aus Dimethylformamid wurden 7.5 g vom Schmp. 200-203° erhalten. Anscheinend handelt es sich um einen Zersetzungspunkt, da bereits während des Schmelzens eine schwache Verfärbung eintritt, die sich beim weiteren Ansteigen der Temperatur schnell vertieft.



(K3)	4.414 mg Subst.,	5.81 mg CO ₂ ; 2.01 mg H ₂ O
	3.842 mg Subst.,	3.58 ccm n/50 Jod
(K4)	4.438 mg Subst.,	5.41 mg CO ₂ ; 2.01 mg H ₂ O
	4.412 mg Subst.,	0.519 ccm N ₂ bei 26°/752 Torr.
Ber.	C 34.93 H 4.89 N 13.58 S 31.08	
Gef.	C 35.92 H 5.10 S 29.87	
Gef.	C 33.27 H 5.07 N 13.29	

2) durch Thioessigsäure:

2.0 g Oxazolidothion-2 und 2 ccm 70-proz. Thioessigsäure wurden in einem Kolben mit Rückflusskühler 3 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Beim Erkalten kristallisierten Nadeln aus, die sich nach Zugabe von Äther noch vermehrten. Sie wurden isoliert, mit Äther gewaschen und erwiesen sich als unverändertes Oxazolidothion-2 (1.75 g).

Der gleiche Ansatz wurde 3 Stdn. in einem Ölbad von 130 - 140° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Niederschlag abgesaugt. Dieses Produkt wurde mit Wasser aufgekocht und der unlösliche Anteil nach Abnutschen mit Alkohol und Äther gewaschen. Diese Substanz (0.9 g) hat einen Schmp. 199 - 203° (Zers.P.) und besitzt die gleichen Eigenschaften wie das Produkt unter 1).

3) durch Thioglykolsäure:

4.0 g Oxazolidothion-2 und 4.5 g 80-proz. Thioglykolsäure wurden auf dem Dampfbad erhitzt. Es entstand eine Lösung, die sich nach wenigen Minuten trübte

und schnell breiig erstarrte. Es wurde noch 15 Min. erhitzt, nach dem Erkalten mit Alkohol verrührt, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser, Alkohol und Äther gut gewaschen. Schmp. 200-204⁰ (Zers.P.). Ausbeute: 3.7 g.

Bei einem ähnlichen Versuch hatte das Polymerisationsprodukt einen Zers.P. 206-209⁰.

4) durch Thioglykolsäureester:

0.5 g Oxazolidothion-2 und 0.6 g Thioglykolsäureäthylester wurden auf dem Dampfbad erhitzt. Bereits nach kurzer Zeit trübte sich die Lösung und es bildete sich ein schlammiger Brei. Nach gleicher Aufarbeitung wie bei den vorigen Versuchen wurden 0.4 g einer Substanz vom Schmp. 207-210⁰ (Zers.P.) erhalten.



(K5)	4.481 mg Subst.,	0.557 ccm N ₂ bei 29 ⁰ /722 Torr.
Ber.	N 13.58	Gef. N 13.35

Bei einem analogen Versuch mit Thioglykolsäuremethylester wurde die gleiche Reaktion (Polymerisation) festgestellt.

Bei einigen gleichartigen Umsetzungsversuchen mit Thioglykolsäuremethyl- bzw. äthylester kam es jedoch (selbst bei längerer Erhitzungsdauer auf dem Dampfbad, bis 3 Stdn.) zu keiner Polymerisation des Oxazolidothions und auch zu keiner anderen Reaktion, ausser einer allmählichen Zersetzung des Oxazolidothions.

Wahrscheinlich beruht die Polymerisation auf Anwesenheit katalytischer Mengen Thioglykolsäure.

5) durch Salzsäure:

2.5 g Oxazolidothion-2 und 2.5 g konz. Salzsäure wurden mit 2 ccm Wasser verdünnt und auf dem Dampfbad erhitzt. Aus der klaren Lösung entstand bald ein schlammiger Brei, der nach dem Erkalten mit Wasser verrührt wurde. Nach Absaugen und Waschen mit Wasser, Alkohol und Äther wurden 1.6 g des Polymerisats (Schmp. 200-203⁰; halogenfrei) erhalten.

6) durch m-Nitrophenol:

1.0 g Oxazolidothion-2 und 1.4 g m-Nitrophenol wurden auf dem Dampfbad verflüssigt. Nach 30 Min. erstarrte das Gemisch breiig. Das Produkt wurde mit Alkohol und Äther extrahiert, in heissem Dimethylformamid gelöst und nach Erkalten mit Schwefelkohlenstoff ausgefällt. 0.6 g des Polymerisats wurden erhalten (Schmp. 199-200⁰).

Eigenschaften: Ausser den bereits beschriebenen Eigenschaften ist noch zu bemerken; Das Produkt ist im Rohzustand schlecht filtrierbar, auch dann, wenn es aus Dimethylformamid umgefällt oder ausgefällt wird (mit Alkohol, Äther, Schwefelkohlenstoff). Aus der Schmelze lassen sich nur schwer Fäden ziehen, da sie leicht abreißen. Die Schmelze gibt beim Erkalten ein milchiges, schmieriges Produkt.

Bemerkung: Zum Vergleich und zur Identifizierung der auf verschiedenen Wegen dargestellten Polymerisate wurden in erster Linie die IR-Spektren (S. 95 Fig. 2) herangezogen, die alle einander glichen.

Konstitution: Eine Bestimmung des Molekulargewichts gelang wegen der extremen Unlöslichkeit des Produkts nicht. Das Polymerisat wird durch Kochen mit Laugen hydrolysiert, wobei kein Schwefelwasserstoff entsteht, die Lösung aber positive Reaktion auf R-SH gibt.

Das IR-Spektrum (S. 95, Fig. 2) zeigt Amid- und Carbonyl-Banden.

Versuche zur Polymerisation von Oxazolidothion-2

1) durch Phenol:

1.0 g Oxazolidothion-2 und 1.0 g Phenol wurden auf dem Dampfbad 30 Min. erhitzt. Die nach Erkalten erstarrende Schmelze wurde mit Äther gut verrieben und gewaschen. Der kristalline Rückstand (0.9 g) erwies sich als reines, unverändertes Oxazolidothion-2.

2) durch Radikalkettengeneratoren:

a) 3.0 g Oxazolidothion-2 wurden mit 75 ccm Benzol und 0.30 g Azodiisobuttersäuremethylester für 15 Min. auf dem Dampfbad zum Sieden gebracht. Danach wurde die benzolische Lösung i. Vak. eingeeengt, wobei 2.8 g unverändertes Oxazolidothion-2 auskristallisierten.

b) Zwei Proben von je 2.0 g Oxazolidothion-2 wurden im Ölbad (110°) zum Schmelzen gebracht. Zu der einen wurden 0.20 g Azodiisobuttersäuremethylester zugefügt. Bei beiden Proben trat keine Trübung ein, wohl aber bei der Blindprobe ein schwaches Gasen, bei der Probe mit dem Kettenstarter eine stärkere Gasentwicklung (N_2 zusätzlich). Nach 1 Stde. Erhitzungsdauer wurde erkalten gelassen, wobei beide Proben nicht kristallin erstarrten, sondern ein zähes Öl gaben. Durch Kristallisation aus heissem Benzol wurden je 0.4 g Oxazolidothion-2 zurückgewonnen. Eine Polymerisation hatte nicht stattgefunden, wohl aber die geläufige Zersetzung des Oxazolidothions.

Umsetzung von Oxazolidothion-2 mit p-Thiokresol und Essigsäure:

5.0 g Oxazolidothion-2, 6.2 g p-Thiokresol und 4.0 g Eisessig wurden 10 Min. in einem Ölbad von 140° erhitzt, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildete. Nach dem Erkalten wurde mit Äther verrührt, das Produkt abgesaugt und mit Äther gewaschen. Danach wurde es mit heissem Alkohol behandelt und heiss filtriert. Der unlösliche Anteil wurde mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen und erwies sich als 2.4 g des polymeren Produkts (Schmp. 197-201° bzw. Zers.P.). Aus dem alkoholischen Extrakt kristallisierten nach Einengen 0.9 g unverbrauchtes Oxazolidothion-2 aus. N, N'-Di-(p-tolylmercaptoäthyl)-harnstoff war nicht entstanden.

Versuch zur Umsetzung von Oxazolidothion-2 mit Äthylmercaptan:

4.0 g Oxazolidothion-2 und 5.0 ccm Äthylmercaptan wurden im Bombenrohr 120 Stdn. auf 110° erhitzt. Anschliessend wurde das überschüssige Mercaptan i. Vak. abgezogen. Aus dem schmierigen Rückstand liess sich weder ein Umsetzungsprodukt noch Oxazolidothion-2 isolieren.

Versuch zur Umsetzung von 5-Methyloxazolidothion-2 und Essigsäure:

1.50 g 5-Methyloxazolidothion-2 und 0.8 g Eisessig wurden 30 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Das Gemisch verflüssigte sich, ohne dass eine Trübung erfolgte, die bei einer Polymerisation zu erwarten gewesen wäre. Das nach dem Erkalten erstarrte Produkt wurde mit wenig Äther verrieben, abgenutscht und mit wenig Äther gewaschen. Diese kristalline Substanz (1.35 g) erwies sich als reines, unverändertes 5-Methyloxazolidothion-2.

Versuch zur Umsetzung von Oxazolidon-2 mit Thioessigsäure:

1.74 g Oxazolidon-2 (20 mMol) und 2.0 g 75-proz. Thioessigsäure (20 mMol) wurden in einem Kolben mit Rückflusskühler 2 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Äther versetzt, der kristalline Niederschlag abgesaugt und mit Äther gewaschen. Diese Substanz (1.58 g) war schwefelfrei und wurde als reines, unverändertes Oxazolidon-2 identifiziert.

1.0 g Oxazolidon-2 wurde mit einem Überschuss Thioessigsäure (4.0 g) in einem Kolben mit Rückflusskühler auf dem Ölbad erhitzt, zuerst 1 Stde. bei einer Bad-

Temperatur von 100° auf 145° ansteigend und danach noch 1 Stde. bei 145° . Die überschüssige Thioessigsäure wurde i. Vak. abgezogen, wobei ein dunkelbraunes Öl hinterblieb. Dieses wurde mit heissem Benzol behandelt, ging dabei in Lösung und beim Erkalten schieden sich Kristalle ab. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Benzol und Aufarbeitung der benzolischen Mutterlaugen wurden insgesamt 0.65 g reines Oxazolidon zurückgewonnen.

Versuch zur Umsetzung von Oxazolidon-2 mit Thioglykolsäuremethylester:

1.0 g Oxazolidon-2 und 1.3 g Thioglykolsäuremethylester wurden in einem Kolben mit Rückflusskühler auf dem Ölbad erhitzt. Die Bad-Temperatur wurde 2 Stdn. auf $140-150^{\circ}$ gehalten und danach 1 Stde. auf 160° erhöht. Nach dem Erkalten wurde die erhaltene Flüssigkeit mit Äther verrührt, wobei sich farblose Kristalle abschieden, die isoliert und mit Äther gewaschen wurden und sich als 0.9 g reines, unverändertes Oxazolidon-2 erwiesen.

Darstellung von 1-Aza-3-oxa-cyclohexanthion-2 (in Anlehnung an die Darstellungsmethode von Oxazolidothion-2 nach (38)).

Zu einer in Eiswasser gekühlten Lösung von 13.0 g 1-Aminopropanol-3 und 10 g Ätzkali in 100 ccm Wasser wird eine Lösung von 13.0g Schwefelkohlenstoff in 80 ccm Dioxan gegeben und das Gemisch in einem verschlossenen Kolben 5 Min. kräftig geschüttelt, wobei die Mischung sich bis zur Raumtemperatur erwärmen darf. Es entsteht eine klare, orangefarbene Lösung. Nun wird eine Lösung von 10 g Ätzkali in 200 ccm Wasser zugefügt und danach eine Lösung von 55 g Bleinitrat in 300 ccm Wasser. Der entstandene bräunlichgelbe Schlamm wird 1 Min. kräftig gerührt (wobei er dunkelt) und anschliessend auf dem Dampfbad erwärmt und 30 Min. auf 60° gehalten. In dieser Zeit wird die Suspension schwarz und das gebildete Bleisulfid setzt sich ab. Es wird heiss abgenutscht und mit 300 ccm heissem Wasser nachgewaschen. Die klare wässrige Lösung wird i. Vak. eingedampft und der trockene Rückstand gepulvert. Dieses Produkt wird mit ca. 200 ccm siedendem Benzol behandelt und die benzolische Lösung heiss vom unlöslichen Kaliumnitrat abdekantiert. Beim Erkalten kristallisieren farblose schuppenförmige Kristalle aus. Die Extraktion wird mit der benzolischen Mutterlauge noch zwei- bis dreimal wiederholt, wodurch die Ausbeute noch etwas erhöht wird und bei mehreren Versuchen zwischen 10 und 12 g (50-60 % d. Th.) lag. Schmp. $123 - 125^{\circ}$. Nach nochmaliger Kristallisation aus Benzol werden 8 - 10 g (40-50 % d. Th.) 1-Aza-3-oxa-cyclohexanthion-2 vom Schmp. 126° gewonnen.



(K6)	4.488 mg Subst.,	6.78 mg CO_2 ; 2.42 mg H_2O
	4.147 mg Subst.,	0.432 ccm N_2 bei $29^\circ/761$ Torr.
	4.027 mg Subst.,	3.40 ccm n/50 Jod

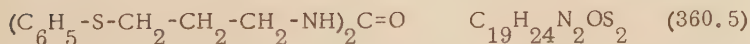
Ber. C 41.00 H 6.02 N 11.95 S 27.36

Gef. C 41.22 H 6.03 N 11.76 S 27.07

Wiederholte Versuche 1-Aza-3-oxa-cyclohexanthion-2 analog der neuen Darstellungsmethode von Oxazolidothion-2 (durch Umsetzung des Aminoalkohols mit Schwefelkohlenstoff und Ammoniak und Oxydation mit Natriumchlorit) zu gewinnen schlugen fehl.

N, N'-Di-(Phenylmercaptopropyl)-harnstoff:

2.34 g 1-Aza-3-oxa-cyclohexanthion-2 (20 mMol) und 3.0 g Thiophenol (27 mMol) wurden in einem Kolben mit Rückflusskühler 4 Std. in einem Ölbad von 140° erhitzt. Wenige Minuten nach Verflüssigung des Gemisches trat Schwefelwasserstoff-Entwicklung ein. Nach dem Erkalten wurde das erstarrte Reaktionsprodukt mit Äther verrieben, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach zweimaliger Kristallisation aus heissem Äthanol wurden 2.26 g einer Substanz vom Schmp. $108-109^\circ$ erhalten, die stickstoff- und schwefelhaltig ist. Ausbeute: 63 % d. Th..



(K7)	4.600 mg Subst.,	10.63 mg CO_2 ; 2.72 mg H_2O
	5.076 mg Subst.,	0.353 ccm N_2 bei $26^\circ/762$ Torr.
	4.427 mg Subst.,	2.47 ccm n/50 Jod

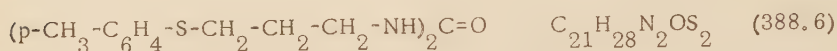
Ber. C 63.30 H 6.71 N 7.77 S 17.79

Gef. C 63.02 H 6.62 N 7.96 S 17.89

N, N'-Di-(p-tolylmercaptopropyl)-harnstoff:

1.17 g 1-Aza-3-oxa-cyclohexanthion-2 (10 mMol) und 1.3 g p-Thiokresol (10.5 mMol) wurden 4 Std. in einem Ölbad von 140° erhitzt. Die Schmelze

entwickelte Schwefelwasserstoff. Das beim Erkalten erstarrte Reaktionsprodukt wurde mit Äther verrieben, abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Nach zweimaliger Kristallisation aus heissem Äthanol (auch Essigester ist geeignet) wurden 1,27 g farblose Kristalle vom Schmp. 129-130° erhalten, die stickstoff- und schwefelhaltig sind. Ausbeute: 65 % d. Th..



(K8) 4.816 mg Subst., 0.320 ccm N₂ bei 28°/739 Torr.

4.353 mg Subst., 2.32 ccm n/50 Jod

(K9) 4.592 mg Subst., 2.31 ccm n/50 Jod

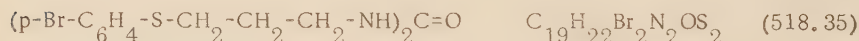
Ber. N 7.21 S 16.53

Gef. N 7.32 S 17.09

Gef. S 16.13

N, N'-Di-(p-Bromphenylmercaptopropyl)-harnstoff:

1.17 g 1-Aza-3-oxa-cyclohexanthion-2 (10 mMol) und 1,90 g p-Bromthiophenol (10 mMol) wurden 2 Stdn. auf einem Ölbad von 130-140° erhitzt. Die Schmelze entwickelte Schwefelwasserstoff. Beim Abkühlen erstarrte das Reaktionsprodukt. Es wurde mit Äther verrieben, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach Kristallisation aus Äthanol (auch Amylacetat ist geeignet) wurden 1,87 g einer kristallinen Substanz vom Schmp. 145° gewonnen. Ausbeute: 72 % d. Th..



(K10) 4.555 mg Subst., 7.35 mg CO₂; 1.75 mg H₂O

3.450 mg Subst., 0.172 ccm N₂ bei 24°/728 Torr.

4.400 mg Subst., 1.71 ccm n/50 Jod

Ber. C 44.01 H 4.28 N 5.41 S 12.38

Gef. C 44.04 H 4.30 N 5.48 S 12.46

2.34 g 1-Aza-3-oxa-cyclohexanthion-2 (20 mMol) und 5.85 g p-Bromthiophenol (31 mMol) und 0,35 g Triäthylamin wurden in einem Kolben mit Rückflusskühler auf dem Dampfbad 1 Stde. erhitzt, wobei das Gemisch schmolz und Schwefelwasserstoff entwickelte und gegen Ende der Erhitzungszeit schlagartig erstarrte.

Nach dem Erkalten wurde das Produkt mit Äther verrieben, der kristalline Niederschlag abgenutscht und mit Äther und Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 144-145⁰; keine Depression beim Mischschmp. mit obigem Reaktionsprodukt. Ausbeute: 4.68 g (90 % d. Th.).

Polymerisation von 1-Aza-3-oxa-cyclohexanthion-2

8.5 g 1-Aza-3-oxa-cyclohexanthion-2 und 4.5 g Essigsäure wurden 30 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Zuerst verflüssigte sich das Gemisch, kurz darauf erfolgte Trübung und schliesslich eine breiige Verfestigung. Nach Erkalten wurde der Brei mit Äthanol gur durchgerührt und über Nacht im Eisschrank stehen gelassen. Der amorphe Niederschlag wurde abgesaugt und mit Alkohol und Äther gewaschen. Diese Substanz (8.1 g) vom Schmp. um 190⁰ (Zers.P.) wurde mit heissem Wasser extrahiert und aus wenig Dimethylformamid umgefällt, abgenutscht und mit Äther gewaschen. Auf diese Weise wurden 6.6 g reines farbloses Polymerisat vom Schmp. 195-197⁰ gewonnen.



(K11)	4.322 mg Subst.,	6.54 mg CO ₂ ;	2.35 mg H ₂ O
	5.234 mg Subst.,	0.559 ccm N ₂ bei 27 ⁰ /738 Torr.	
	3.429 mg Subst.,	2.90 ccm n/50 Jod	

Ber.	C	41.00	H	6.02	N	11.95	S	27.36
Gef.	C	41.29	H	6.08	N	11.80	S	27.11

Diese Substanz besitzt praktisch die gleichen Eigenschaften wie das Polymerisat aus Oxazolidothion-2. Auch das IR-Spektrum ist nahezu identisch.

Es lässt sich jedoch besser filtrieren und besser aus Dimethylformamid umfällen und dadurch besser reinigen. Anscheinend handelt es sich ebenfalls nicht um einen Schmp. sondern um einen Zers.P., zumindest um eine Zersetzung knapp oberhalb des Schmp., die sich durch eine beginnende Verfärbung zeigt und auch bei dem folgenden Umsetzungsversuch deutlich bemerkbar macht.

Versuch zur Umsetzung von $(\text{C}_4\text{H}_7\text{NOS})_x$ mit p-Bromthiophenol:

1.5 g $(\text{C}_4\text{H}_7\text{NOS})_x$ und 2.5 g p-Bromthiophenol wurden im Ölbad 3 Stdn. auf 200⁰ erhitzt. Beim Erkalten erstarrte die Schmelze und wurde mit Äther verrie-

ben. Dadurch liessen sich 0.9 g (C_4H_7NOS) zurückgewinnen. Ein Umsetzungsprodukt konnte nicht isoliert werden: Das Polymerisat hat nicht mehr die Fähigkeit des 1-Aza-3-oxa-cyclohexanthion-2 (C_4H_7NOS) mit Bromthiophenol zu reagieren. Der beträchtliche Verlust an Ausgangsmaterial beruht wahrscheinlich auf einer Zersetzung.

Versuch zur Umsetzung von Thiocarbamidsäure-O-äthylester mit Thiobenzoesäure:

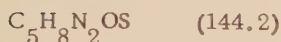
6.0 g Thiocarbamidsäure-O-äthylester (Xanthogenamid) und 8.0 g Thiobenzoesäure wurden unter Stickstoff 3 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Die nicht mehr erstarrende Schmelze wurde bei 13 Torr, destilliert, wobei 13.2 g (also fast die Gesamtmenge) zwischen 97-99°⁰ übergingen. Da die Thiobenzoesäure einen Sdp.₁₃ 97-98° und Xanthogenamid einen Sdp.₁₃ 98-99° aufweisen, muss es sich um die nicht umgesetzten Ausgangsstoffe handeln, die sich auch auf andere Weise kaum trennen lassen. Aus dem Destillationsrückstand wurden durch Behandlung mit Äther 0.15 g einer stickstoffhaltigen und schwefelfreien Substanz vom Schmp. 128°⁰ erhalten, die keine Depression des Mischschmp. mit Harnstoff (Lit. Schmp. 132.7°) bewirkt.

Versuch zur Umsetzung von Thiocarbamidsäure-O-äthylester mit Thiophenol:

9.0 g des Thiocarbamidsäureesters und 10.0 g Thiophenol wurden unter Stickstoff 1 Stde. auf dem Dampfbad erhitzt, ohne dass eine sichtbare Veränderung eintrat. Anschliessend wurde im Ölbad von 100°⁰ auf 150°⁰ ansteigend 1 Stde. erhitzt, bis der Geruch von Äthylmercaptan wahrnehmbar war, das durch thermische Zersetzung von Thiocarbamidsäure-O-äthylester entsteht. Nach Erkalten wurde das Gemisch bei 12 Torr, destilliert, wodurch die Ausgangsstoffe nahezu quantitativ zurückgewonnen wurden.

2-Acetamidothiazolin:

12.0 g 2-Aminothiazolin wurden mit 50 ccm Acetanhydrid versetzt. Das Aminothiazolin löste sich unter exothermer Reaktion. Anschliessend wurde noch 1 Stde. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde Wasser zugegeben und das überschüssige Acetanhydrid mit Bicarbonat zerstört, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildete. Dieses Produkt wurde mit Wasser gewaschen und aus Wasser/Äthanol (1 : 1) umkristallisiert. Auf diese Weise wurden 12.2 g 2-Acetamidothiazolin vom Zers.P. 198° (Lit. Zers.P. 198°) erhalten. Ausbeute: 72 % d. Th..



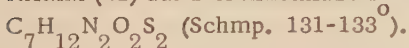
(K12) 2.050 mg Subst., 0.362 ccm N_2 bei $24^{\circ}/719$ Torr.

Ber. N 19.42 Gef. N 19.20

N-Acetyl-N'-(β -acetylmercapto)-äthyl-thioharnstoff:

2.0 g 2-Acetamidothiazolin und 5.0 ccm 65-proz. Thioessigsäure wurden in einem Kolben mit Rückflusskühler 3 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Die überschüssige Thioessigsäure wurde i. Vak. abgezogen und der Rückstand wiederholt aus Cyclohexan (auch Benzol/Petroläther ist geeignet) umkristallisiert. 1.2 g einer Substanz vom Schmp. $131-132^{\circ}$ wurden erhalten, die Schwefel und Stickstoff enthält und mit Ammoniak und Natriumnitroprussiat eine verzögerte Reaktion auf -SH gibt.

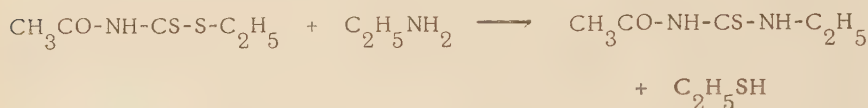
Diese Substanz bewirkt keine Depression beim Mischschmp. mit der nach F. KLEEKAMM (12) aus 2-Aminothiazolin und Thioessigsäure dargestellten Verbindung



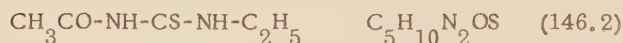
Hydrolyse: 13.2 g dieser Substanz (60 mMol) wurden mit einer wässrigen Lösung von 10.2 g Ätzkali (180 mMol) verrührt und 1 Stde. bei Raumtemperatur stehen gelassen, wobei fast völlige Lösung erfolgte. Auf dem Dampfbad wurde kurz erwärmt, filtriert, die abgekühlte Lösung mit verd. Salzsäure schwach angesäuert und mit 3-proz. Hydroperoxyd tropfenweise bis zur negativen Nitroprussid-Reaktion versetzt. Bei der Oxydation wurde Schwefel abgeschieden. Es wurde mit Ammoniak alkalisch gemacht und filtriert. Das Filtrat wurde i. Vak. eingedampft und der feste Rückstand mit heissem Äthanol extrahiert. Der zuvor abfiltrierte Schwefel wurde ebenfalls mit Alkohol behandelt, die alkoholischen Lösungen vereinigt und i. Vak. eingedampft. Der schmierige Rückstand, der nur zögernd zu kristallisieren begann, wurde mit Acetanhydrid (10 ccm) 1 Stde. unter Rückfluss gekocht und das überschüssige Acetanhydrid i. Vak. abgezogen. Der Rückstand

wurde aus Methanol umkristallisiert, wobei eine Substanz vom Schmp. 204-205^o erhalten wurde, die schwefel- und stickstoffhaltig ist und Disulfid-Reaktion (Ammoniak + KCN + Natriumnitroprussiat) gibt. Der Mischschmp. mit dem nach A. SCHÖBERL und M. KAWOHL dargestellten N','-Diäcetylderivat des Di-(-ureidoäthyl)-disulfids (13) (Schmp. 204-205^o) zeigte keine Depression.

N-Acetyl-N'äthyl-thioharnstoff:



13.5 g 33-proz. wässrige Äthylaminlösung wurde mit Wasser auf 50 ccm verdünnt und zu 16.3 g Acetyldithiourethan in 50 ccm Äthanol in einem Kolben mit Rückflusskühler gegeben. Dieses Gemisch wurde auf dem Dampfbad erhitzt, wobei Äthylmercaptan entwich. Nach 6 Stdn. Erhitzungsdauer wurde die Lösung i. Vak. eingedampft, der kristallisierte Rückstand mit Wasser gewaschen und aus Wasser, dem etwas Alkohol zugesetzt wurde, umkristallisiert, wodurch eine schwefel- und stickstoffhaltige Substanz vom Schmp. 107-108^o gewonnen wurde.



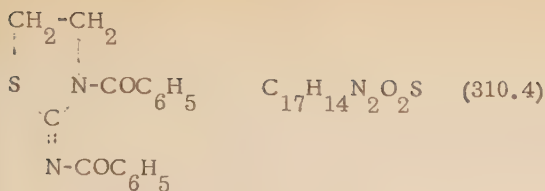
(K13)	2.693 mg Subst.,	4.070 mg CO ₂ ; 1.690 mg H ₂ O
	4.149 mg Subst.,	0.713 ccm N ₂ bei 27 ^o /734 Torr.
	4.541 mg Subst.,	3.07 ccm n/50 Jod

Ber.	C	41.07	H	6.89	N	19.16	S	21.92
------	---	-------	---	------	---	-------	---	-------

Gef.	C	41.24	H	7.02	N	18.89	S	21.67
------	---	-------	---	------	---	-------	---	-------

Benzoylierung von 2-Aminothiazolin:

1) 20.4 g 2-Aminothiazolin (0.2 Mol) wurden in 50 ccm Pyridin gelöst und unter Rühren und Kühlung 30.0 g Benzoylchlorid (0.214 Mol) zugeotropft. Der entstandene Brei wurde mit Wasser verrührt, abgesaugt und mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen. Das Produkt wurde aus Äthanol/Wasser (1 : 1) umkristallisiert und 20.5 g einer Substanz vom Schmp. 105^o erhalten, die Schwefel und Stickstoff enthält. (Ausbeute: 62 % d. Th.).



(K14)	3.530 mg Subst.,	8.470 mg CO ₂ ;	1.480 mg H ₂ O
	3.122 mg Subst.,	0.255 ccm N ₂	bei 22°/702 Torr.

Ber. C 65.69 H 4.55 N 9.02

Gef. C 65.48 H 4.69 N 8.72

Bemerkung: Das angestrebte Monobenzoylderivat, also das 2-Benzamidothiazolin, wurde bei diesem Versuch offensichtlich deshalb nicht erhalten, weil das gegenüber Pyridin basischere Aminothiazolin (p_{H} 11.7-11.9 einer 5.0-proz. wässrigen Lösung) zum Teil als Hydrochlorid gebunden wurde und durch den dadurch bedingten Überschuss an Benzoylchlorid das besagte Dibenzoylderivat entstand.

2) Zu einer gekühlten Lösung von 10.2 g 2-Aminothiazolin und 10 g Ätzkali in 200 ccm Wasser wurden unter Rühren 18.0 g Benzoylchlorid getropft. Dabei entstand ein Niederschlag, der isoliert und mit Wasser gewaschen wurde. Dieses Produkt (19 g) wurde durch Kristallisation aus heissem Alkohol gereinigt und eine schwefel- und stickstoffhaltige Substanz vom Schmp. 147-149° erhalten, die mit Ammoniak und Natriumnitroprussiat eine verzögerte Reaktion auf -SH gibt. Anscheinend wurde bei dieser Acylierungsreaktion nach SCHOTTEN-BAUMANN der Thiazolinring hydrolytisch gespalten.



(K15)	3.360 mg Subst.,	7.680 mg CO ₂ ;	1.500 mg H ₂ O
	3.611 mg Subst.,	0.282 ccm N ₂	bei 24°/718 Torr.

Ber. C 62.18 H 4.91 N 8.53

Gef. C 62.37 H 4.99 N 8.47

Umsetzung von 2-Amino-5-methyl-thiazolin mit Thioessigsäure:

Nach den Angaben von J. BAUDISCH (2) wurden durch Umsetzung von 2-Amino-5-methyl-thiazolin mit Thioessigsäure die zwei von ihm beschriebenen Produkte gewonnen; Als Hauptprodukt des 2-Acetamido-5-methyl-thiazolin (Schmp. 151°) und als Nebenprodukt eine Verbindung vom Zers.P. 190-191°, für die J. BAUDISCH die Bruttoformel $C_6H_{12}N_2OS_2$ annahm. Die von ihm erhaltenen analytischen Daten entsprechen jedoch besser einer Zusammensetzung $C_{12}H_{22}N_4O_2S_4$:

(a)	$C_6H_{12}N_2OS_2$	(192.3);	(b)	$C_{12}H_{22}N_4O_2S_4$	(382.6)
(a) Ber.	C 37.47	H 6.29	N 14.57	S 33.34	
(b) Ber.	C 37.67	H 5.79	N 14.63	S 33.50	
Gef.	C 37.70	<u>H 5.72</u>	N 14.30	S 33.17	

Molekulargewichtsbestimmung:

1.	61.1 mg Subst.,	279.7 mg Campher;	Δ	27.0°
2.	22.3 mg Subst.,	189.5 mg Campher;	Δ	13.2°
Mol.-Gew.gef.	1.	323	ber. (a)	192.3
	2.	357	<u>(b)</u>	<u>382.6</u>

Bei der Ausführung der Bestimmung ist eine allmähliche Verfärbung der Schmelze (Zersetzung) zu beobachten, worauf die etwas zu tief gefundenen Werte beruhen dürften.

Disulfid-Reaktion: Die Verbindung $C_{12}H_{22}N_4O_2S_4$ wurde mit einer Lösung vom KCN in Wasser/Alkohol (1 : 1) aufgeköcht und gab danach mit Natriumnitroprussiat eine positive Reaktion auf-SH.

Die Aufnahme des UV-Spektrums (S. 96, Fig. 4) musste mit einer übersättigten Lösung (in heissem Eisessig gelöst) vorgenommen werden, da dieses Disulfid in der Kälte in allen üblichen Lösungsmitteln nicht genügend löslich ist.

Versuch: 2.0 g dieser Substanz von Zers.P. 190-191° wurden 1 Stde. mit 10 ccm Essigsäureanhydrid auf dem Dampfbad erhitzt. Das überschüssige Anhydrid wurde i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus heissem Eisessig kristallisiert, wobei die Ausgangssubstanz praktisch quantitativ zurückgewonnen wurde.

Versuch zur Umsetzung von 2-Acetamido-5-methyl-thiazolin mit Thioessigsäure:

10.0 g 2-Acetamido-5-methyl-thiazolin und 25 ccm 76 proz. Thioessigsäure wurden 2 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Die überschüssige Thioessigsäure wurde i. Vak. abgezogen. Der Rückstand löste sich ganz in heissem Benzol - das bei der Umsetzung von 2-Amino-5-methyl-thiazolin mit Thioessigsäure sich bildende Nebenprodukt $C_{12}H_{22}N_4O_3S_3$ war also hier nicht entstanden - und kristallisierte beim Abkühlen als unverändertes Ausgangsmaterial aus.

Zur Reaktion von 2-Amino-thiazolincarbonsäure-4 mit Thioessigsäure:

H. BEHRINGER und P. ZILLIKENS (14) erhielten bei der Umsetzung von 2-Amino-thiazolincarbonsäure-4 mit Thioessigsäure eine Verbindung der Zusammensetzung $C_{10}H_{12}N_2O_3S_3$, aus der L. HAUSER (15) durch Entschwefelung mit Raney-Nickel eine Base der Zusammensetzung $C_6H_8N_2OS$ gewann, die er als Pikrat vom Schmp. 182° isolierte.

Aus 2-Acetamido-4-methyl-thiazol (39) ($C_6H_8N_2OS$) wurde dessen Pikrat hergestellt, das ebenfalls einen Schmp. 182° besitzt. Der Mischschmp. dieser beiden Pikrate zeigt keine Depression.

Versuch zur Umsetzung von Thiazolidothion-2 mit Thioessigsäure:

18.0 g Thiazolidothion-2 (40) und 16 ccm 76-proz. Thioessigsäure wurden in einem Kolben mit Rückflusskühler 3 Stdn. in einem Ölbad von 120° erhitzt. Die Thioessigsäure wurde i. Vak. abgezogen und der Rückstand mit Äther verrieben, wodurch Kristallisation eintrat. Diese Substanz wurde mit Äther gewaschen und aus Wasser umkristallisiert. Sie erwies sich als reines unverändertes Thiazolidothion-2 (16.3 g).

Versuch zur Umsetzung von Thiazolidothion-2 mit p-Bromthiophenol:

1.20 g Thiazolidothion-2 und 1.85 g p-Bromthiophenol wurden auf dem Ölbad erhitzt, zuerst 2 Stdn. bei einer Bad-Temperatur von 120° , die anschließend innerhalb von 1 Stde. auf 160° ansteigend erhöht wurde. Nach dem Erkalten wurde der Kolbeninhalt mit Äther verrieben, der kristalline Niederschlag abgesaugt und mit Äther gewaschen und aus wenig Wasser umkristallisiert. Auf diese Weise wurden 1.05 g Thiazolidothion-2 zurück gewonnen.

Umsetzung von 2-Aminothiazolin mit p-Bromthiophenol:

3.06 g 2-Aminothiazolin (30 mMol) und 5.70 g p-Bromthiophenol (30 mMol) wurden in einem Kolben mit Rückflusskühler auf dem Dampfbad erhitzt. Das Gemisch begann nur sehr zögernd zu schmelzen und es entstand allmählich eine Schmelze mit festen Anteilen, aus der Ammoniak in Freiheit gesetzt wurde. Nach 4 Stdn. Erhitzungsdauer wurde unterbrochen und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen, wobei eine schmierige Verfestigung des Produkts eintrat. Dieses verflüssigte sich nicht mehr, als es erneut 1 Stde. auf dem Dampfbad erhitzt wurde. Anschliessend wurde es gründlich mit Äther verrührt und gewaschen, blieb jedoch schmierig. Diese Substanz ist in allen üblichen Lösungsmitteln praktisch unlöslich, ebenso in Säuren und Laugen. Sie ist löslich in heisser Essigsäure und heissem Acetanhydrid, fällt jedoch beim Abkühlen nur sehr langsam und nur teilweise wieder aus. Eine Reinigung war deshalb schwierig. Das schmierige Reaktionsprodukt wurde mit Chloroform aufgeköcht, nach dem Erkalten Essigsäure zugesetzt und verrieben. Dabei verfestigte es sich zu einem amorphen Niederschlag, der abgesaugt und mit Äther gewaschen wurde. Danach wurde in heissem Eisessig gelöst und mit Wasser gefällt, abgenutscht und mit Alkohol und Äther gewaschen. Das so erhaltene Produkt besitzt einen Zers.P. 165° (beginnt ab 159° zu sintern) und enthält Halogen, Schwefel und Stickstoff.

(K16)	2.942 mg Subst.,	4.072 mg CO ₂ ;	1.040 mg H ₂ O
	4.759 mg Subst.,	0.306 ccm N ₂ bei 23° /724 Torr.	

Gef.	C	37.77	H	3.96	N	7.06
------	---	-------	---	------	---	------

(K17)	4.264 mg Subst.,	5.85 mg CO ₂ ;	1.43 mg H ₂ O
	4.610 mg Subst.,	0.345 ccm N ₂ bei 26° /760 Torr.	
	4.431 mg Subst.,	2.79 ccm n/50 Jod	
	26.30 mg Subst.,	4.51 ccm n/50 AgNO ₃	

Gef.	C	37.44	H	3.75	N	8.55	S	20.19	Br	27.40
------	---	-------	---	------	---	------	---	-------	----	-------

Umsetzung von 2-Aminothiazolin mit p-Thiokresol:

3.0 g 2-Aminothiazolin und 4.0 g p-Thiokresol wurden in einem Kolben mit Rückflusskühler 4 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Nur zögernd bildete sich eine Schmelze aus der Ammoniak entwich. Wie beim Versuch zuvor bei der Umsetzung mit Bromthiophenol wurde ein schmieriges Produkt mit ähnlichen Eigenschaften erhalten, das jedoch trotz aller Reinigungsversuche teigig blieb.

Versuch zur Umsetzung von 2-Acetamido-thiazolin mit p-Thiokresol:

5.6 g 2-Acetamido-thiazolin und 5.0 g p-Thiokresol wurden in 10 ccm Dioxan 6 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt, wobei das 2-Acetamido-thiazolin nicht ganz gelöst wurde. Das Gemisch wurde im Eisschrank stehen gelassen und die auskristallisierte Substanz isoliert und mit Äther gewaschen. Sie erwies sich als 2-Acetamido-thiazolin, das quantitativ zurück erhalten wurde.

Umsetzung von 2-Phenyl-thiazolin mit Essigsäure:

J. BAUDISCH (2) erhielt nach Erhitzen von 2-Phenyl-thiazolin mit Eisessig neben unverändertem Ausgangsmaterial eine geringe Menge eines Disulfids vom Schmp. 129° , das er als N, N'-Dibenzoylcystamin ansprach.

Diese Annahme ist richtig, da dieses Disulfid beim Mischschmp. mit N, N'-Dibenzoylcystamin (41) keine Depression gibt (Lit. Schmp. 132°).

Um die Ausbeute an diesem Disulfid zu steigern, wurden folgende Versuche gemacht:

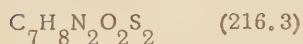
1) 10.0 g Phenylthiazolin und 25 ccm Eisessig wurden 5 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt und gleichzeitig ein Luftstrom durch die Lösung geleitet. Die überschüssige Essigsäure wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Benzol/Petroläther (1 : 1) versetzt. Aus dieser Lösung kristallisierten lange Nadeln. Diese wurden isoliert und mit Äther gewaschen und gaben 0.75 g einer Substanz vom Schmp. $131-132^{\circ}$, die keine Depression beim Mischschmp. mit N, N'-Dibenzoylcystamin (Schmp. 132°) zeigte.

2) Der selbe Versuch wurde wiederholt, jedoch gleichzeit 5 ccm Wasser zugesetzt. Nach gleicher Behandlung wurden 6.5 g N, N'-Dibenzoylcystamin vom Schmp. $131-132^{\circ}$ gewonnen. Ausbeute: 59 % d. Th..

2-Acetamido-5-acetylmercapto-thiazol:

1) durch Umsetzung von Thiohydantoinssäure (Thioureidoessigsäure) mit Thioessigsäure:

13,4 g Thiohydantoinssäure (42) (0.1 Mol) wurden mit 75 ccm 50-proz. Thioessigsäure (ca. 0.5 Mol) in einem Kolben mit Rückflusskühler auf dem Dampfbad erhitzt. Dabei trat eine kräftige Schwefelwasserstoff-Entwicklung ein, die erst nach etlichen Stunden abklang. Nach 15 Stdn. Erhitzungsdauer wurde die Lösung i. Vak. eingeeengt und der kristallisierende Rückstand mit Äther verrührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus reichlich Äthanol umkristallisiert. Die alkoholische Mutterlauge wurde eingeeengt, wodurch noch ein Anteil fast farbloser (schwach gelblich) nadelförmiger Kristalle ausfiel. Insgesamt wurden so 15.5 g einer Substanz vom Zers.P. 205-210^o gewonnen (72 % d. Th.). Durch wiederholtes Umlösen aus Alkohol erhöht sich der Zers.P. auf 210-215^o.

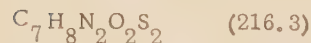


(K18)	3.549 mg Subst.,	5.058 mg CO ₂ ; 1.170 mg H ₂ O
	3.405 mg Subst.,	0.403 ccm N ₂ bei 23 ^o /720 Torr.
	3.680 mg Subst.,	3.38 ccm n/50 Jod

Ber.	C	38.87	H	3.73	N	12.95	S	29.64
Gef.	C	38.89	H	3.69	N	12.93	S	29.45

2) durch Umsetzung von N'-Acetyl-thiohydantoinssäure mit Thioessigsäure:

3.52 g N'-Acetyl-thiohydantoinssäure (43) (20 mMol) wurden mit 15 ccm 50-proz. Thioessigsäure 15 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt, wobei Schwefelwasserstoff entwich. Das Reaktionsprodukt wurde wie unter 1) aufgearbeitet und dabei 2.75 g einer Substanz vom Zers.P. 210-215^o gewonnen. Die Mischprobe zeigt keine Depression. Ausbeute: 64 % d. Th..

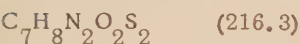


(K19)	2.819 mg Subst.,	4.020 mg CO ₂ ; 1.020 mg H ₂ O
	4.625 mg Subst.,	0.516 ccm N ₂ bei 25 ^o /754 Torr.

Ber.	C	38.87	H	3.73	N	12.95
Gef.	C	38.92	H	4.05	N	12.67

3) durch Umsetzung von 2-Acetamido-5-hydroxy-thiazol-hydrobromid mit Kaliumthioacetat in Thioessigsäure:

1.0 g Kaliumcarbonat wurden in 35 ccm 60-proz. Thioessigsäure gelöst und 2.4 g (10 mMol) frisch bereitetes 2-Acetamido-5-hydroxy-thiazol-hydrobromid (18) zugefügt. Dieses Gemisch wurde 4 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt (dabei entwich H_2S), heiss filtriert und die Lösung erhalten gelassen, wobei eine nadelige Substanz auskristallisierte, die sich nach Zusatz von Äther noch vermehrte. Sie wurde isoliert, mit Äther gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Auf diese Weise wurden 1.2 g (56 % d. Th.) 2-Acetamido-5-acetylmercapto-thiazol gewonnen. Zers.P. 210-215°.



(K20)	2.609 mg Subst.,	3.711 mg CO_2 ; 0.840 mg H_2O
	2.984 mg Subst.,	0.363 ccm N_2 bei 23°/711 Torr.

Ber.	C	38.87	H	3.73	N	12.95
------	---	-------	---	------	---	-------

Gef.	C	38.82	H	3.60	N	13.12
------	---	-------	---	------	---	-------

Bemerkung: 2-Acetamido-5-acetylmercaptothiazol beginnt bereits ab 200 - 205° zu sintern.

Entschwefelung mit Raney - Nickel:

(Es wurde käufliches Raney-Nickel verwendet, das nicht zu aktiv ist).

Etwa 60 g wasserfeuchtes Raney-Nickel wurden unter Dekantieren einmal mit Äthanol gewaschen, mit 250 ccm Äthanol versetzt und unter Rühren eine Aufschlämmung von 10.0 g 2-Acetamido-5-acetylmercapto-thiazol in 200 ccm Äthanol langsam zugefügt. Durch einsetzende exotherme Reaktion kam der Alkohol zum Sieden. Nach Beendigung der Reaktion wurde 10 Min. auf dem Dampfbad erwärmt und noch warm filtriert. Die bräunlich verfärbte alkoholische Lösung wurde mit Aktivkohle behandelt und erneut warm filtriert. Der Alkohol wurde unter vermindertem Druck abgezogen und der Rückstand aus Wasser (unter Zusatz von Aktivkohle) umkristallisiert. Es wurden 4.1 g einer farblosen, nadeligen Substanz vom Schmp. 201-202° erhalten, die stickstoff- und schwefelhaltig ist und keine Depression beim Mischschmp. mit 2-Acetamido-thiazol (44) bewirkt (Lit. Schmp. 203°).

2-Acetamido-4-methyl-5-acetylmercapto-thiazol:

1) durch Umsetzung von Methyl-thiohydantoinsäure (α -Thioureido-propionsäure) mit Thioessigsäure:

3.0 g Methyl-thiohydantoinsäure (20 mMol) wurden in einem Kolben mit Rückflusskühler mit 15 ccm 50-proz. Thioessigsäure versetzt und 15 Std. auf dem Dampfbad erhitzt. Die einsetzende Entwicklung von Schwefelwasserstoff wird nur langsam schwächer und ist erst nach ca. 7-9 Std. beendet.

Beim Erkalten schied die Lösung Nadeln aus, die sich durch Zusatz von Äther noch vermehren. Sie wurden isoliert und mit Äther gewaschen. Die Mutterlauge wurde unter vermindertem Druck eingedampft und aus dem Rückstand durch Verreiben mit Äther ein weiterer Anteil dieser Substanz gewonnen. Durch Kristallisation aus heissem Alkohol wurden 2.9 g verfilzte Nadeln vom Schmp. 144-145⁰ erhalten. Ausbeute: 63 % d. Th..



(K21)	4.736 mg Subst.,	7.220 mg CO ₂ ; 1.850 mg H ₂ O
	5.038 mg Subst.,	0.543 ccm N ₂ bei 26 ⁰ /734 Torr.
	4.635 mg Subst.,	3.91 ccm n/50 Jod

Ber.	C	41.68	H	4.38	N	12.16	S	27.86
Gef.	C	41.60	H	4.37	N	11.89	S	27.05

2) durch Umsetzung von N'-Acetyl- α -methyl-thiohydantoinsäure mit Thioessigsäure:

9.5 g N'-Acetyl- α -methyl-thiohydantoinsäure (43) (50 mMol) wurden mit 40 ccm 50-proz. Thioessigsäure 15 Std. auf dem Dampfbad erhitzt, wobei sich Schwefelwasserstoff entwickelte. Das Reaktionsprodukt wurde wie unter 1) aufgearbeitet und dabei 8.2 g (71 % d. Th.) des gleichen Produkts vom Schmp. 144-145⁰ gewonnen (keine Depression beim Mischschmp.).

3) durch Umsetzung von 2-Acetamido-4-methyl-5-brom-thiazol mit Kaliumthioacetat:

8.0 g 2-Amino-4-methyl-5-brom-thiazol (45) wurden mit 20 ccm Acetanhydrid versetzt. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wurde noch 10 Min. auf dem Dampfbad erhitzt und die Lösung unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde aus Isopropanol umkristallisiert und das Acetylderivat vom Schmp. 205⁰ erhalten.



(K22) 4.077 mg Subst., 0.449 ccm N_2 bei $24^\circ/721$ Torr.

Ber. N 11.92 Gef. N 12.01

2.35 g 2-Acetamido-4-methyl-5-brom-thiazol (10 mMol) und 1.35 g Kaliumthioacetat (12 mMol) wurden in 20 ccm wasserfreiem Äthanol 1 Stde. auf dem Dampfbad erhitzt. Beim Abkühlen entstand ein kristalliner Niederschlag, der durch wiederholte Kristallisation aus Alkohol gereinigt wurde. Das so gewonnene Produkt vom Schmp. $144-145^\circ$ gab keine Depression beim Mischschmp. mit dem nach 1) und 2) erhaltenen 2-Acetamido-4-methyl-5-acetylmercapto-thiazol.

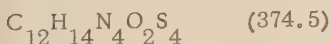
Entschwefelung mit Raney-Nickel:

(Es wurde käufliches Raney-Nickel verwendet, das nicht zu aktiv ist). Etwa 15 g wasserfeuchtes Raney-Nickel wurden unter Dekantieren einmal mit Äthanol gewaschen, mit 50 ccm Äthanol versetzt und unter Rühren eine Aufschlämmlung von 2.0 g 2-Acetamido-4-methyl-5-acetylmercapto-thiazol in 50 ccm Äthanol langsam zugefügt. Durch einsetzende exotherme Reaktion kam der Alkohol zum Sieden. Nach Beendigung der Reaktion wurde 10 Min. auf dem Dampfbad erwärmt und noch warm filtriert. Die alkoholische Lösung wurde mit Aktivkohle entfärbt und unter vermindertem Druck eingeeengt. Aus ihr liess sich ein Pikrat vom Schmp. 182° gewinnen, das schwefelhaltig ist. Dieses Pikrat gibt mit dem Pikrat von 2-Acetamido-4-methyl-thiazol (39) vom Schmp. 182° beim Mischschmp. keine Depression.

Di-(2-acetamido-4-methyl-thiazolyl-5,5')-disulfid:

1) aus 2-Amino-4-methyl-5-mercapto-thiazol (46):

3.0 g 2-Amino-4-methyl-5-mercapto-thiazol wurden mit 10 ccm Acetanhydrid unter Luftzutritt 1 Stde. auf dem Dampfbad erhitzt, das überschüssige Anhydrid unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert. Es wurden gelbe Kristalle vom Zers.P. $159-162^\circ$ erhalten.



(K23) 6.480 mg Subst., 9.121 mg CO_2 ; 2.200 mg H_2O

4.188 mg Subst., 0.586 ccm N_2 bei $26^\circ/717$ Torr.

4.088 mg Subst., 4.32 ccm n/50 Jod

Ber.	C	38.48	H	3.77	N	14.96	S	34.24
Gef.	C	38.41	H	3.80	N	15.07	S	33.88

2) aus 2-Acetamido-4-methyl-5-acetylmercapto-thiazol:

a) 1.0 g 2-Acetamido-4-methyl-5-acetylmercapto-thiazol wurden mit 10 ccm 2n Salzsäure und 5.0 ccm 3.3-proz. Hydroperoxyd versetzt und auf dem Dampfbad gelinde erwärmt. Nach wenigen Minuten entstand ein gelber kristalliner Niederschlag, der abgesaugt und mit Wasser und wenig Aceton gewaschen wurde und einen Zers.P. 252-255° aufwies. Nach Reinigung durch Kristallisation aus heissem Isopropanol besitzt diese Substanz einen Zers.P. 159-162° und gibt das gleiche IR-Spektrum wie das Produkt nach 1).

b) das gleiche Disulfid wurde auch dadurch erhalten, indem 0.20 g 2-Acetamido-4-methyl-5-acetylmercapto-thiazol unter gelindem Erwärmen in 2.0 ccm 2n Salzsäure gelöst wurden und mit n/10 Jod-Lösung bis zur Farbreaktion mit zugesetzter Stärkelösung langsam titriert wurde. Mit verd. Ammoniak wurde neutralisiert und das ausgefallene Disulfid wie oben gereinigt.

Umsetzung von N'-Phenyl-thiohydantoinsäure mit Thioessigsäure:

4.20 g N'-Phenyl-Thiohydantoinsäure wurden in einem Kolben mit Rückflusskühler mit 15 ccm 64-proz. Thioessigsäure 6 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Nachdem fast völlige Auflösung erfolgt war, bildete sich wieder ein Niederschlag (nach ca. 15 Min.), der sich nicht mehr löste. Die überschüssige Thioessigsäure wurde unter vermindertem Druck abgezogen und der kristalline Rückstand mit Äther gut verrieben, abgesaugt und mit Äther gewaschen. Auf diese Weise wurden 3.46 g einer Substanz vom Zers.P. 240-242°, die keine Depression beim Mischschmp. mit N-Phenyl-thiohydantoin (47) (Zers.P. 240-242°) bewirkt. Ausbeute: 91 % d.Th..

Umsetzung von N'-Phenyl- α -methyl-thiohydantoinsäure mit Thioessigsäure:

4.48 g (20 mMol) N'-Phenyl- α -methyl-thiohydantoinsäure (47) wurden mit 15 ccm 64-proz. Thioessigsäure 7 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Die überschüssige Thioessigsäure wurde unter vermindertem Druck abgezogen und der kristalline Rückstand mit Äther gut verrieben, abgenutscht und mit Äther gewaschen. Dieses Produkt (3.86 g) besitzt einen Schmp. 185° und gibt keine Depression beim Mischschmp. mit 3-Phenyl-5-methyl-thiohydantoin (Schmp. 185°) (47). Ausbeute: 94 % d.Th..

Versuch zur Umsetzung von Thiohydantoinsäure-äthylester mit Thioessigsäure:

5.5 g Thiohydantoinsäure-äthylester (19) wurden in einem Kolben mit Rückflusskühler mit 25 ccm 64-proz. Thioessigsäure 3 Std. auf dem Dampfbad erhitzt. Eine deutliche Schwefelwasserstoff-Entwicklung setzte anfangs ein, die jedoch rasch nachliess und nach ca. 30 Min. ganz aufhörte. Die Thioessigsäure wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der zähe verfärbte (orange-braun) ölige Rückstand mit Äther verrührt. Dabei fiel eine geringe Menge einer kristallinen Substanz aus, die isoliert wurde (0.55 g) und einen Schmp. 58-61° besitzt. Der Mischschmp. mit dem Ausgangsmaterial (Schmp. 61-63°) gibt keine Depression. Das ölige Reaktionsprodukt widersetzte sich allen Reinigungsversuchen.

Versuch zur Umsetzung von 5-Methyl-thiohydantoin mit Thioessigsäure:

7.5 g Methylthiohydantoin (Schmp. 162°) wurden in einem Kolben mit Rückflusskühler mit 45 ccm 60-proz. Thioessigsäure 15 Std. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der kristalline Bodensatz abfiltriert und mit Äther gewaschen; 2.4 g vom Schmp. 161-162°. Die Thioessigsäure wurde i. Vak. eingedampft und der feste Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert, wodurch 2.3 g einer Substanz vom Schmp. 162° erhalten wurden. Nach Einengen der Mutterlauge wurden nochmals 2.2 g vom Schmp. 160-161° gewonnen. Diese drei Fraktionen, insgesamt 6.9 g, erwiesen sich durch Mischschmp. als 5-Methyl-thiohydantoin, sodass dieses zu 92 % zurück erhalten wurde.

Versuch zur Umsetzung von 2-Thiohydantoin mit Thioessigsäure:

11.6 g (0.1 Mol) Thiohydantoin (Zers.P. 225-227°) wurden mit 45 ccm 60-proz. Thioessigsäure 15 Std. auf dem Dampfbad erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie beim Versuch zuvor, bei dem Methyl-thiohydantoin mit Thioessigsäure behandelt wurde. Dadurch wurden 10.8 g Thiohydantoin vom Zers.P. 224-227°, also 93 % wieder zurück gewonnen.

Versuch zur Umsetzung von 4-Methyl-thiazolon-2 mit Thioessigsäure:

2.30 g 4-Methyl-thiazolon-2 (48) wurden in einem Kolben mit Rückflusskühler mit 10 ccm 76-proz. Thioessigsäure 6 Std. auf dem Dampfbad erhitzt. Die Thioessigsäure wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der kristalline

Rückstand mit Petroläther verrieben, abgenutscht und mit Petroläther gewaschen. Quantitativ wurde dadurch wieder das Ausgangsmaterial isoliert.

Versuch zur Umsetzung von Dithiocarbobenzyloxyglycin mit Thioessigsäure:

7.2 g Dithiocarbobenzyloxyglycin (20) (Schmp. 164°) wurden mit 30 ccm 50-proz. Thioessigsäure 7 Stdn. unter Rückfluss auf dem Dampfbad erhitzt. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen, wobei eine Substanz auskristallisierte, die abgesaugt und mit wenig Essigsäure und danach mit Petroläther gewaschen wurde: 5.2 g vom Schmp. 164° . Die Thioessigsäure wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit Cyclohexan verrieben und der Niederschlag aus wenig Eisessig umkristallisiert: 1.4 g vom Schmp. 164° . Bei beiden Fraktionen handelte es sich um dieselbe Substanz, die mit dem Ausgangsmaterial beim Mischschmp. keine Depression bewirkten. Demnach wurden insgesamt 6.6 g (92 %) unverändertes Dithiocarbobenzyloxyglycin wieder gewonnen.

Umsetzung von Methyl-hydantoinsäure (γ -Ureido-propionsäure) mit Thioessigsäure:

5.0 g Methylhydantoinsäure (49) wurden mit 30 ccm 60-proz. Thioessigsäure 15 Stdn. unter Rückfluss auf dem Dampfbad erhitzt, wobei sich anfangs Schwefelwasserstoff entwickelte. Die Thioessigsäure wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der feste Rückstand mit Äther verrieben, abfiltriert und mit Äther gewaschen. Er wurde aus Wasser umkristallisiert und dadurch 3.7 g farblose Kristalle vom Schmp. 150° erhalten, die wohl Stickstoff, aber keinen Schwefel enthalten. Der Mischschmp. mit 5-Methyl-hydantoin (Schmp. 150°) zeigte keine Depression. Ausbeute: 86 % d. Th..

Umsetzung von Hydantoinsäure mit Thioessigsäure:

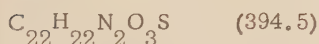
5.0 g Hydantoinsäure wurden mit 35 ccm 60-proz. Thioessigsäure 8 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt und das Reaktionsprodukt analog der Umsetzung von Methylhydantoinsäure aufgearbeitet. Dadurch wurden 2.7 g einer Substanz vom Schmp. $217-218^{\circ}$ gewonnen, die beim Mischschmp. mit Hydantoin (Lit. Schmp. 220°) keine Depression gab. Ausbeute: 64 % d. Th..

Versuch zur Umsetzung von 2-Benzal-4-methyl-pseudo-oxazon-5 mit Thioessigsäure:

7.5 g 2-Benzal-4-methyl-pseudo-oxazon-5 (50) wurden mit 25 ccm 55-proz. Thioessigsäure versetzt und in einem Kolben mit Rückflusskühler auf dem Dampfbad erhitzt. Dabei entstand eine Lösung, die nach 5 Stdn. Erhitzungsdauer tief orangerot gefärbt war. Nachdem beim längeren Stehen bei Raumtemperatur keine Kristallisation erfolgte, wurde die überschüssige Thioessigsäure unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand, ein rotbraunes Öl, liess sich nicht zur Kristallisation bringen und auch nicht durch Destillation i. Vak. reinigen, da hierbei eine Zersetzung eintrat.

Umsetzung von 2-Methyl-4-benzyl-oxazon-5 mit Thioessigsäure:

3.65 g 2-Methyl-4-benzyl-oxazon-5 (51) wurden mit 10 ccm 55-proz. Thioessigsäure vermischt, wobei deutliche Erwärmung erfolgte. Danach wurde das Gemisch 4 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Die überschüssige Thioessigsäure wurde unter vermindertem Druck abgezogen und der ölige Rückstand der Destillation unterworfen. Dabei wurden 3.10 g einer Fraktion vom Sdp._{0.05} 130-140° erhalten. Dieses hellgelbe, honigartige Destillat begann nur zögernd zu kristallisieren. Es wurde in wenig Alkohol gelöst und mit Petroläther gefällt. Alkohol/Petroläther eignet sich auch zum Umkristallisieren, wobei dem siedenden Petroläther soviel Alkohol zugefügt wird, bis sich das Produkt gerade löst. Die farblosen Kristalle vom Schmp. 144° enthalten Stickstoff und Schwefel und sind praktisch neutral.



(K24)	3.939 mg Subst.,	9.626 mg CO ₂ ; 2.000 mg H ₂ O
	3.100 mg Subst.,	0.194 ccm N ₂ bei 23°/717 Torr.
	4.259 mg Subst.,	1.12 ccm n/50 Jod

Ber.	C	66.96	H	5.62	N	7.10	S	8.13
Gef.	C	66.69	H	5.68	N	6.80	S	8.43

Bemerkung: Das bei der Destillation gewonnene honigartige Rohprodukt zeigte folgende Zusammensetzung:

(K25) 3.852 mg Subst., 8.914 mg CO₂; 1.850 mg H₂O
 5.494 mg Subst., 0.314 ccm N₂ bei 23⁰/723 Torr.

Gef. C 63.15 H 5.37 N 6.27

Es könnte also ein Gemisch vorliegen mit einer schwefelreicheren Verbindung, möglicherweise mit dem ursprünglich erwarteten 2-Methyl-4-benzyl-5-acetylmercapto-thiazol (C₁₃H₁₃NOS₂), dessen analytische Daten

Ber. C 59.27 H 4.97 N 5.32 S 24.34

betragen würden. Allerdings gelang es nicht eine weitere kristallisierte Verbindung aus dem Destillat zu isolieren.

Versuch zur Umsetzung von 2-Phenyl-benzoxazinon-6 mit Thioessigsäure:

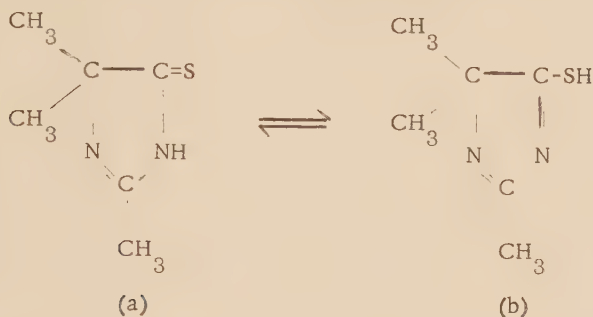
3.35 g 2-Phenyl-benzoxazinon-6 (52) und 15 ccm 55-proz. Thioessigsäure wurden 4 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Die überschüssige Thioessigsäure wurde i. Vak. abgezogen und der Rückstand mit Petroläther zur Kristallisation gebracht. Dadurch wurden 3.15 g (94 %) reines 2-Phenyl-benzoxazinon-6 unverändert zurück gewonnen.

Umsetzung von α -Amino-isobuttersäurenitril mit Thioessigsäure:

4.0 g Amino-isobuttersäurenitril (53) wurden in einem Kolben mit Rückflusskühler mit 30 ccm 55-proz. Thioessigsäure versetzt und 4 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Dabei konnte kein Entweichen von Schwefelwasserstoff nachgewiesen werden. Nach Erkalten begann die Lösung nadelige Kristalle abzuscheiden. Diese wurden isoliert und mit Alkohol gewaschen. Die Mutterlauge wurde unter vermindertem Druck eingedampft, der kristalline Rückstand mit Petroläther verrieben, abgesaugt und ebenfalls mit wenig eiskaltem Alkohol gewaschen. Dadurch wurden insgesamt 4,2 g desselben Produkts erhalten, das sich aus Isoamylacetat umkristallisieren lässt und einen Schmp. 163-165⁰ besitzt. Dieses Substanz ist schwefel- und stickstoffhaltig. Der Mischschmp. mit α -Acetyl-amino-isobuttersäurethioamid (54) vom Schmp. 163-165⁰ zeigte keine Depression.

‘‘-Acetyl-amino-isobuttersäurethioamid verliert beim Erhitzen auf 180-190⁰ 1 Mol Wasser (54), wobei es nicht bekannt war, ob dabei ein Imidazolon- oder ein

Thiazolon-System entsteht. Die Aufnahme des IR-Spektrums (im Anschluss an den experimentellen Teil) zeigt, dass ein Imidazolon vorliegt:



Wegen der SH-Bande ist (b) die eigentliche Struktur, doch ist eine geringfügige Tautomerie nicht ausgeschlossen.

Acetylierung von Aminosäuren durch Umsetzung mit Thioessigsäure:

1) Glycin:

7.50 g Glycin (0.1 Mol) wurden mit 50 ccm 70-proz. Thioessigsäure in einem Kolben mit Rückflusskühler auf dem Dampfbad erhitzt. Unter kräftiger Entwicklung von Schwefelwasserstoff ging ein Teil des Glycins in Lösung, während der ungelöste Bodenkörper sich deutlich veränderte. Nach 2 Stdn. Erhitzungsdauer wurde erkalten gelassen, die Kristalle abgesaugt und mit Äther gewaschen. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingedampft und aus dem festen Rückstand durch Verreiben mit Äther ein weiterer Anteil des gleichen Produkts gewonnen, das sich aus Wasser umkristallisieren lässt, eine Säure ist und Stickstoff, jedoch keinen Schwefel enthält. Schmp. 206° . Der Mischschmp. mit Acetylglycin (Schmp. 206°) zeigte keine Depression. Ausbeute: 10.65 g (91 % d. Th.).

Ein gleicher Ansatz wurde 24 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Die Ausbeute an Acetylglycin betrug danach nur 49 % d. Th..

2) Alanin:

8.91 g Alanin (0.1 Mol) wurden mit 50 ccm 70-proz. Thioessigsäure 2 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt, wobei unter Entweichen von Schwefelwasserstoff eine Lösung entstand. Die überschüssige Thioessigsäure wurde unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand mit Äther verrieben, abgenutscht und mit Äther gewaschen. Durch Kristallisation aus Wasser wurde eine schwefelfreie, stickstoffhal-

rige Säure vom Schmp. $135-136^{\circ}$ gewonnen, die sich durch den Mischschmp. als Acetylanilin erwies. Ausbeute: 10.20 g (78 % d. Th.).

Ein gleicher Ansatz wurde 24 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach Abdestillieren der überschüssigen Thioessigsäure wurde ein brauner öliger Rückstand erhalten, aus dem kein Acetylanilin isoliert werden konnte.

3) Phenylalanin:

3.30 g (20 mMol) Phenylalanin (ϵ -Benzyl-glycin) wurden mit 15 ccm 65-proz. Thioessigsäure 2 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach 15 Min. war die Schwefelwasserstoff-Entwicklung nahezu beendet. Die Lösung wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit Äther verrieben. Der Kristallbrei wurde abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Wasser umkristallisiert. Dadurch wurden 3.44 g einer Säure vom Schmp. $148-149^{\circ}$ gewonnen, die Stickstoff, aber keinen Schwefel enthält. Der Mischschmp. mit Acetyl-phenylalanin (Lit. Schmp. $150-151^{\circ}$) gab keine Depression. Ausbeute: 83 % d. Th..

4) 1-Leucin:

4.58 g 1-Leucin (35 mMol) wurden mit 25 ccm 65-proz. Thioessigsäure in einem Kolben mit Rückflusskühler 2 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach 15 Min. war eine klare Lösung entstanden und die Schwefelwasserstoff-Entwicklung beendet.

Nach dem Erkalten begann die Lösung Kristalle abzuscheiden, die isoliert und mit Äther gewaschen wurden (3.9 g). Die Mutterlauge wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Aus dem Rückstand wurde durch Behandeln mit Äther ein weiterer Anteil des gleichen Produkts gewonnen. Nach Kristallisation aus Wasser wurden insgesamt 4.90 g Acetyl-1-Leucin vom Schmp. $168-169^{\circ}$ (Lit. Schmp. 167°) erhalten. Ausbeute: 81 % d. Th..

Ein gleicher Ansatz wurde 15 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach Abdestillieren der Thioessigsäure verblieb ein zähes bräunliches Öl, aus dem durch Behandlung mit Äther nur 1.65 g (27 % d. Th.) des Acetyl-Derivats isoliert werden konnten.

Bildung von Thiazolen bei der Umsetzung von Aminosäuren mit Thioessigsäure:

1) 2,4,5-Trimethyl-thiazol aus Alanin:

17.8 g Alanin (0.2 Mol) und 200 ccm 55-proz. Thioessigsäure wurden in einem Kolben mit Rückflusskühler 32 Stdn. in einem schwach siedenden Wasserbad erhitzt. Danach wurde die Thioessigsäure unter vermindertem Druck abdestilliert. Aus dem braunen zähen öligen Rückstand wurde durch Destillation (Ölbad) eine schwach gelbe Flüssigkeit vom Sdp. $51-52^{\circ}$ gewonnen (8.4 g), die Schwefel und Stickstoff enthält und ein Pikrat vom Schmp. 134° liefert.

Pikrat: $C_{12}H_{12}N_4O_7S$ (356.3)

(K26) 3.919 mg Subst., 5.835 mg CO_2 ; 1.320 mg H_2O
 4.771 mg Subst., 0.676 ccm N_2 bei $26^\circ/734$ Torr.
 4.179 mg Subst., 1.20 ccm n/50 Jod

Ber. C 40.45 H 3.40 N 15.73 S 9.01

Gef. C 40.63 H 3.77 N 15.63 S 9.21

Dieses Pikrat gibt mit dem Pikrat von 2,4,5-Trimethyl-thiazol (55) keine Depression beim Mischschmp. (Lit. Schmp. 133°). Ausbeute an 2,4,5-Trimethyl-thiazol: 33 % d. Th..

Ein gleicher Ansatz wurde 50 Stdn. erhitzt. Nach Abdestillieren der Thioessigsäure wurde der ölige Rückstand mit Äther versetzt und mit verd. Natronlauge ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und die verbliebene Flüssigkeit bei Normaldruck destilliert. Dadurch wurden 7.9 g einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp. $166-168^\circ$ erhalten, die über das Pikrat als 2,4,5-Trimethyl-thiazol (Lit. Sdp. $166.5-167.5^\circ$) identifiziert wurde. Ausbeute: 31 % d. Th..

Versuch zur Umsetzung von 2,4,5-Trimethyloxazol mit Thioessigsäure:

2.1 g 2,4,5-Trimethyl-oxazol (55) wurden mit 10 ccm 65-proz. Thioessigsäure 7 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Die Thioessigsäure wurde unter vermindertem Druck abgezogen. Da eine Trennung des Oxazols von eventl. entstandenem Thiazol durch Destillation nicht gut möglich ist, wurde aus einer Probe des öligen Rückstands das Pikrat gewonnen. Dieses Pikrat war schwefelfrei, besass einen Schmp. 114° und gab keine Depression beim Mischschmp. mit dem Pikrat des Ausgangsmaterials (Schmp. 114°).

Versuch zur Umsetzung von 2-Acetamido-butanon-3 mit Thioessigsäure:

8.6 g 2-Acetamido-butanon-3 wurden mit 40 ccm 55-proz. Thioessigsäure 4 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Danach wurde die überschüssige Thioessigsäure unter vermindertem Druck abdestilliert, der flüssige Rückstand mit verd. Natronlauge versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet. Es liess sich kein Pikrat aus ihr gewinnen und nach Abdampfen des Äthers blieb kein Rückstand.

2) 2,5-Dimethyl-thiazol aus Glycin:

7.50 g Glycin (0.1 Mol) wurden mit 100 ccm 70-proz. Thioessigsäure 51 Stdn. in einem Kolben mit Rückflusskühler auf einem schwach siedenden Wasserbad erhitzt. Nach 18 Stdn. Erhitzungsdauer wurden nochmals 50 ccm 55-proz. Thioessigsäure zugefügt. Nur langsam löste sich der feste Bodenkörper (Acetyl-glycin) und war erst nach 50 Stdn. verschwunden. Anschliessend wurde die Thioessigsäure bei Normaldruck abdestilliert. Der ölige Rückstand schied nach längerem Stehen bei Raumtemperatur wenig Kristalle ab, die sich nach Zusatz von Äther vermehrten. Sie wurden abgenutscht und mit Äther gewaschen und erwiesen sich als 2.72 g Acetyl-glycin (23 % d. Th.). Die ätherische Lösung wurde mit verd. Natronlauge ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und anschliessend der Äther abgedampft. Der flüssige Rückstand wurde bei Normaldruck der Destillation unterworfen. Dabei wurden 5.5 g einer fast farblosen Flüssigkeit (schwach gelblich) erhalten vom Sdp. 148-150°, die schwefel- und stickstoffhaltig ist und als 2,5-Dimethyl-thiazol identifiziert wurde (Lit. Sdp. $_{734}^{148.9-150.9}$). Ausbeute: 49 % d. Th.. Das Pikrat dieses Produkts besitzt einen Schmp. 166-167°.

Pikrat: $C_{11}H_{10}N_4O_7S$ (342.3)

(K27) 4.245 mg Subst., 6.05 mg CO_2 ; 0.99 mg H_2O
 4.450 mg Subst., 0.656 ccm N_2 bei 27°/734 Torr.
 4.146 mg Subst., 1.27 ccm n/50 Jod

Ber. C 38.60 H 2.94 N 16.31 S 9.36

Gef. C 38.89 H 2.61 N 16.20 S 9.82

Dieses Pikrat gibt keine Depression beim Mischschmp. mit dem Pikrat von 2,5-Dimethyl-thiazol (Lit. Schmp. 166-167°).

3) 4-Benzyl-2,5-dimethyl-thiazol aus Phenylalanin:

8.25 g (50 mMol) Phenylalanin (1-Benzyl-glycin) wurden mit 40 ccm 70-proz. Thioessigsäure in einem Kolben mit Rückflusskühler 36 Stdn. auf einem schwach siedenden Wasserbad erhitzt, wobei nach 18 Stdn. nochmals 20 ccm 55-proz. Thioessigsäure zugesetzt wurde. Die braune Lösung wurde zur Entfernung der überschüssigen Thioessigsäure zuerst bei Normaldruck und danach unter vermindertem Druck eingedampft. Der dunkle ölige Rückstand wurde in Äther aufgenommen, wodurch trotz längeren Stehens kein Acetyl-phenylalanin ausfiel. Die ätherische Lösung wurde mit verd. Natronlauge ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und danach der Äther abgedampft. Das verbliebene Öl wurde der Destillation unterworfen. Dabei wurden 3.65 g einer Flüssigkeit vom Sdp. $_4^{126-127}$ erhalten,

die nahezu farblos ist (leicht gelblich), Stickstoff und Schwefel enthält und durch ihr Pikrat als 4-Benzyl-2, 5-dimethyl-thiazol identifiziert wurde. Ausbeute: 36 % d. Th.. Das Pikrat besitzt einen Schmp. 140-143^o.

Pikrat: $C_{18}H_{16}N_4O_7S$ (432.4)

(K28) 4.065 mg Subst., 7.38 mg CO₂; 1.28 mg H₂O
 4.060 mg Subst., 0.470 ccm N₂ bei 21^o/720 Torr.
 4.648 mg Subst., 1.01 ccm n/50 Jod

Ber. C 49.99 H 3.73 N 12.95 S 7.41

Gef. C 49.54 H 3.52 N 12.73 S 6.97

Das 4-Benzyl-2, 5-dimethyl-thiazol wurde ausserdem analog der Darstellung von Thiazolen nach (55) durch Umsetzung von 1-Phenyl-2-acetamido-butanon-3 (56) mit Phosphorpentasulfid gewonnen:

1.70 g 1-Phenyl-2-acetamido-butanon-3 und 2.0 g Phosphorpentasulfid wurden mit wenig Benzol zu einem Brei verrieben und unter weiterem Rühren mit dem Glasstab 30 Min. auf dem Dampfbad erhitzt und das Benzol abgedampft. Der zähe Rückstand wurde mit verd. Salzsäure aufgekocht, filtriert und das Filtrat mit verd. Natronlauge alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet, der Äther abgedampft und der flüssige Rückstand destilliert. Dabei wurde eine Flüssigkeit vom Sdp.₄ 126-127^o erhalten, die ein Pikrat gibt, das einen Schmp. 140-143^o aufweist und keine Depression beim Mischschmp. mit dem oben beschriebenen Pikrat gibt.

Pikrat: $C_{18}H_{16}N_4O_7S$ (432.4) *

(K29) 3.172 mg Subst., 5.740 mg CO₂; 1.080 mg H₂O

Ber. C 49.99 H 3.73

Gef. C 49.38 H 3.81

Versuch zur Umsetzung von Isoxazol mit Thioessigsäure:

5.5 g Isoxazol (57) wurden mit 40 ccm 55-proz. Thioessigsäure in einem Kolben mit Rückflusskühler 2 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Bei der anschliessenden Destillation ging das Gemisch praktisch rückstandsfrei innerhalb 95-100° bei Normaldruck über. Da beide Ausgangsstoffe ihren Siedepunkt in diesem Bereich haben, war eine Trennung durch Destillation nicht möglich, doch eine Reaktion offensichtlich auszuschliessen.

Umsetzung von 4-Carbäthoxy-isoxazolon-5 mit Thioessigsäure:

6.3 g 4-Carbäthoxy-isoxazolon-5 (58) wurden mit 25 ccm 55-proz. Thioessigsäure auf dem Dampfbad erhitzt. Unter Entweichen von Schwefelwasserstoff löste sich das Isoxazolon innerhalb von 90 Min. auf, nach weiteren 15 Min. war auch die Gasentwicklung beendet. Die schwach orange gefärbte Lösung wurde noch 15 Min. erhitzt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen, wobei eine geringe Kristallisation erfolgte. Die überschüssige Thioessigsäure wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Petroläther und Äther verrieben und zur Kristallisation gebracht. Durch Behandeln mit Petroläther allein wird das Produkt schmierig, deshalb ist ein Zusatz von Äther erforderlich, doch soll ein zu grosser Überschuss wegen zu guter Löslichkeit des Produkts vermieden werden. Zum Umkristallisieren eignet sich Dibutyläther. Die reine kristalline Substanz besitzt einen Schmp. 106°. Sie ist stickstoffhaltig, jedoch schwefelfrei.



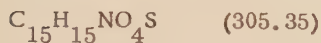
(K30)	3.460 mg Subst.,	•	6.140 mg CO ₂ ;	1.350 mg H ₂ O
	3.901 mg Subst.,		0.247 ccm N ₂ bei 24°/723 Torr.	

Ber.	C	48.25	H	4.55	N	7.03
Gef.	C	48.43	H	4.37	N	6.92

Umsetzung von 3-Methyl-4-benzal-isoxazolon-5 mit Thioessigsäure:

7.5 g 3-Methyl-4-benzal-isoxazolon-5 (59) wurden in einem Kolben mit Rückflusskühler mit 25 ccm 55-proz. Thioessigsäure versetzt. Unter schwacher Schwefelwasserstoff-Entwicklung und Erwärmung entstand eine Lösung, die 2 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt wurde, wobei weiter Schwefelwasserstoff entwich. Die über-

schüssige Thioessigsäure wurde unter vermindertem Druck abgezogen und der ölige Rückstand mit Äther verrührt. Dabei kristallisierten 0.6 g unveränderter Ausgangssubstanz aus. Die filtrierte ätherische Lösung wurde eingedampft und der Rückstand durch Behandeln mit Benzol zur Kristallisation gebracht. Dieses Produkt wurde aus Äthanol umkristallisiert. Die Substanz besitzt einen Schmp. 85° , ist stickstoff- und schwefelhaltig und gibt nach Aufkochen mit verd. Natronlauge eine positive Nitroprussid-Reaktion auf -SH.



(K31)	3.258 mg Subst.,	7.000 mg CO_2 ; 1.500 mg H_2O
	3.711 mg Subst.,	0.145 ccm N_2 bei $23^{\circ}/722$ Torr.
	4.800 mg Subst.,	1.62 ccm n/50 Jod

Ber.	C	58.99	H	4.95	N	4.57	S	10.51
Gef.	C	58.63	H	5.15	N	4.28	S	10.82

Versuch zur Umsetzung von 3-Methyl-4-anilidomethylen-isoxazolon-5 mit Thioessigsäure:

5.05 g (25 mMol) 3-Methyl-4-anilidomethylen-isoxazolon-5 (60) wurden in 25 ccm 55-proz. Thioessigsäure gelöst und 4 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt, wobei ca. 1 Stde. Schwefelwasserstoff entwich. Die Lösung färbte sich allmählich dunkelrot. Die überschüssige Thioessigsäure wurde i. Vak. abgezogen und der dunkelrotbraune ölige Rückstand mit Petroläther behandelt. Nach längerem Stehen im Eisschrank entstand ein tomatenmarkähnlicher Brei, der sich auf Zusatz von Benzol soweit verfestigte, dass er abgesaugt werden konnte. Durch Waschen mit Äther wurden 2.46 g farblose Kristalle gewonnen, die aus Wasser oder Benzol/Petroläther ohne grosse Verluste umkristallisierbar sind. Dieses stickstoffhaltige, jedoch schwefelfreie Produkt besitzt einen Schmp. 114° und gibt keine Depression beim Mischschmp. mit Acetanilid (Schmp. 114°). Ausbeute: 71 % d. Th..



(K32)	4.130 mg Subst.,	0.392 ccm N_2 bei $25^{\circ}/725$ Torr.
	3.232 mg Subst.,	8.470 mg CO_2 ; 1.980 mg H_2O

Ber.	C	71.09	H	6.71	N	10.36
Gef.	C	71.52	H	6.85	N	10.37

Auch bei einer Wiederholung des Versuchs gelang es nicht andere Produkte zu isolieren. Das dunkelrot-braune zähe ölige Produkt, das nach Isolierung des Acetanilids und nach Eindampfen der Lösung verblieb, liess sich weder destillieren, noch zur Kristallisation bringen. Der Reaktionsablauf unter Bildung von Acetanilid spricht für die Entstehung einer Thioaldehyd-Stufe.

p-Tolyl-äthylsulfid aus Diäthyl-disulfid und Toluol:

9.75 g (80 mMol) Diäthyl-disulfid (61) in 50 ccm Toluol wurden mit 13.4 g (100 mMol) Aluminiumchlorid versetzt. Dabei erfolgte Erwärmung und nachweisbare Bildung von Äthylmercaptan. Auf einem Wasserbad von 50° wurde 3-4 Stdn. erwärmt und danach bei Raumtemperatur über Nacht stehen gelassen. Das Produkt wurde auf Eis gegossen, die organische Schicht abgetrennt und mit Wasser und verd. Kalilauge zur Entfernung des entstandenen Äthylmercaptans ausgeschüttelt, über CaCl_2 getrocknet und destilliert. Das bei 15 Torr. im Bereich von 90-125° übergegangene Destillat wurde fraktioniert, wobei als Hauptmenge eine Flüssigkeit vom Sdp. 117-122° erhalten wurde, die sich als p-Tolyl-äthylsulfid (Lit. Sdp. 122-125°) in einer Ausbeute von 5.50 g (45 % d. Th.) erwies: Sie enthielt Schwefel, zeigte keine Reaktion auf -SH oder -S-S- und liess sich zum p-Tolyl-äthylsulfon oxydieren (33), das einen Schmp. 54-55° aufwies. Der Mischschmp. mit p-Tolyl-äthylsulfon (Schmp. 55-56°) gab keine Depression.

Versuch: 12.4 g Äthylmercaptan in 120 ccm Toluol wurden mit 50 ccm konz. Schwefelsäure versetzt und unter öfterem Umschütteln 7 Stdn. auf einem Dampfbad von 60° erwärmt. Nach dieser Zeit liess sich kein Äthylmercaptan mehr nachweisen. Das Produkt wurde wie oben aufgearbeitet, doch wurde lediglich Diäthyl-disulfid und kein p-Tolyl-äthylsulfid erhalten.

S-p-Tolyl-N-benzoyl-cysteamin aus N,N'-Dibenzoyl-cystamin und Toluol:

5.40 g Dibenzoylcystamin (15 mMol) wurden mit 70 ccm Toluol versetzt (löst sich kaum) und unter Rühren 6.0 Aluminiumchlorid zugefügt, wobei schwache Erwärmung eintritt. Unter Rühren wurde 1 Stde. auf einem Wasserbad von 60° erwärmt; dabei gab das Gemisch bereits nach wenigen Minuten eine positive Nitroprussid-Reaktion. Bis zum Erkalten wurde weitergerührt und dann über Nacht stehen gelassen. Das Produkt wurde auf Eis gegossen, wenig Salzsäure zugefügt und filtriert, wobei fast 5 g des eingesetzten Disulfids zurückgewonnen wurden. Die organische Schicht des Filtrats wurde abgetrennt, mit Wasser und verd. Kalilauge gewaschen und unter vermindertem Druck eingedampft. Der ölige Rückstand zeigte noch eine kräftige -SH-Reaktion und wurde deshalb in Benzol gelöst und über Ätzkali stehen gelassen. Die filtrierte Benzollösung wurde i. Vak. eingedampft. (Nach Lösung des Ätzkalis in Wasser und Oxydation mit 3-proz. Hydroperoxyd wurde wenig Dibenzoylcystamin erhalten). Der Rückstand der benzolischen Lösung wurde aus Ligroin und Äthanol/Wasser (1 : 1) umkristallisiert und 0.68 g einer Substanz vom Schmp. 80-81° erhalten, die Stickstoff und Schwefel enthält und durch den Mischschmp. mit S-p-Tolyl-N-benzoyl-cysteamin (2) (Schmp. 82°) und durch das identische IR-Spektrum als dieses erkannt wurde.



(K33) 2.866 mg Subst., 7.458 mg CO_2 ; 1.680 mg H_2O

Ber. C 70.83 H 6.32

Gef. C 71.01 H 6.56

Bei einem weiteren Versuch wurden 5.40 g Dibenzoylcystamin in 50 ccm Nitromethan mit 15 ccm Toluol und 6.0 g Aluminiumchlorid auf die gleiche Weise behandelt. Die Ausbeute liess sich dadurch nicht steigern.

Bei einem dritten Versuch wurden 5.40 g Dibenzoyl-cystamin in 100 ccm Tetrachloräthan als Lösungsmittel mit 100 ccm Toluol und 6.0 g Aluminiumchlorid versetzt. Das Gemisch wurde 48 Stdn. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach gleicher Aufarbeitung wurden 1.65 g (40 % d. Th.) S-p-Tolyl-N-benzoyl-cysteamin erhalten (Rohausbeute 65 % d. Th.).

Versuch zur Umsetzung von N,N'-Diacetyl-cystamin mit Brombenzol:

3.5 g Diacetylcystamin wurden mit 20 ccm Brombenzol versetzt und dazu eine Lösung von 8.0 g Aluminiumchlorid in 30 ccm Äther gefügt. Es entstand eine Lösung, die auch beim Erwärmen auf einem Wasserbad von 50° keine Reaktion auf -SH gab. Das Disulfid wurde nicht verändert.

S-p-Tolyl-cystein aus N,N'-Diacetyl-cystin-diäthylester und Toluol:

1.9 g (5 mMol) des Cystin-Derivats (62) wurden mit 10 ccm Toluol und 10 ccm Nitromethan versetzt und 2.7 g Aluminiumchlorid zugefügt. Das Gemisch wurde unter öfterem Umschütteln 48 Stdn. bei Raumtemperatur stehen gelassen und danach 30 Min. auf einem Wasserbad von 50° erwärmt. Das Produkt wurde auf Eis gegossen und die flüchtigen Anteile unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wurde mit 20 ccm konz. Salzsäure 5 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt und das Hydrolysat i. Vak. eingedampft, in Wasser aufgenommen und Proben in Phenol/Wasser aufsteigend chromatographiert. Beim Entwickeln mit Ninhydrin und auch mit Platinreagens (63) liess sich deutlich neben Cystein und Cystin S-p-Tolyl-cystein ($R_f = 0.81$) nachweisen. Eine Vergleichsprobe mit authent. Material (2) zeigte den gleichen R_f -Wert.

Als Blindprobe wurde das Hydrolysat des bei der Umsetzung eingesetzten Cystin-

Derivats ebenfalls der Papierchromatographie unterzogen, wobei nur Cystin nachweisbar war.

S-p-Bromphenyl-cystein aus N, N'-Diacetyl-cystin-diäthylester und Brombenzol:

3.8 g des Cystin-Derivats wurden mit 50 ccm Brombenzol versetzt und 5.5 g Aluminiumchlorid zugesetzt. Das Gemisch wurde unter öfterem Umschütteln 70 Stdn. bei Raumtemperatur stehen gelassen und danach 30 Min. auf einem Wasserbad von 60° erwärmt. Das Produkt wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, mit Eiswasser versetzt, i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit 30 ccm konz. Salzsäure 5 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Die überschüssige Salzsäure wurde unter vermindertem Druck abgezogen und das Hydrolysat in Wasser aufgenommen und filtriert. Durch aufsteigende Papierchromatographie (Phenol/Wasser) wurde nach Entwickeln mit Ninhydrin neben Cystin und Cystein ein sehr kräftiger Fleck mit dem R_f -Wert 0.75 erhalten. Eine mitlaufende Vergleichsprobe mit S-p-Bromphenyl-cystein)' zeigte den gleichen R_f -Wert.

Versuche zur Umsetzung von p, p'-Ditolylidisulfid mit Aluminiumchlorid

1) in Anisol:

12.3 g Ditolylidisulfid (50 mMol) in 75 ccm Anisol wurden mit 7.0 g Aluminiumchlorid versetzt und 20 Stdn. bei Raumtemperatur stehen gelassen, anschliessend auf einem Wasserbad von 50° eine Stunde erwärmt. Die Lösung gab keine Nitroprussid-Reaktion auf -SH. Nach Zusatz von Eiswasser wurde die organische Schicht abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über CaCl_2 getrocknet. Das Anisol wurde i. Vak. abdestilliert und der Rückstand durch Verreiben mit Äthanol zur Kristallisation gebracht. Diese Substanz (5.5 g) war unverändertes Ditolylidisulfid. Durch Einengen der alkoholischen Mutterlauge wurden insgesamt 10.1 g dieser Ausgangssubstanz zurückgewonnen. Ein Reaktionsprodukt oder Thiokresol waren nicht fassbar.

2) in Mesitylen:

9.8 g Ditolylidisulfid in 20 g Mesitylen wurden mit 7.0 g Aluminiumchlorid versetzt. Unter Erwärmung färbte sich dabei die Lösung zuerst blaugrün, dann braun. Das Gemisch wurde 3 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen, wobei es bereits nach 24 Stdn. tief rot war und das Entweichen von Schwefelwasserstoff nachgewiesen wurde.

)' K. KUCHINKA, Diplomarbeit.

Die Lösung wurde auf Eis gegossen, die dunkelrote organische Schicht abgetrennt und mit Wasser und verdünnter Kalilauge ausgeschüttelt, wobei eine deutliche Aufhellung erfolgte, wenngleich die Lösung noch braunrot war. Nach dem Trocknen über CaCl_2 wurde das Mesitylen i. Vak. abdestilliert und als Rückstand ein dunkelbraunes Öl erhalten, das sich nicht zur Kristallisation bringen liess und beim Versuch der Destillation i. Vak. vermutlich durch Zersetzung noch dunkler verfärbt wurde.

3) in Brombenzol:

12.3 g Ditolyldisulfid in 21 ccm Brombenzol wurden mit 7.0 g Aluminiumchlorid versetzt und 3 Stdn. auf einem Wasserbad von 50° erwärmt. Aus der dunkelblauen Lösung entwich deutlich Schwefelwasserstoff. Sie wurde auf Eis gegossen und wurde dabei orange. Nach Zusatz von Chloroform wurde die organische Schicht abgetrennt und mit Wasser und verd. Kalilauge gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgezogen und der ölige Rückstand der Destillation unterzogen (0.1 Torr.). Dabei sublimierte zuerst wenig Thiokresol, danach ging ein gelbes Destillat (Sdp. 0.1 130-150 $^\circ$) über, das in der Vorlage erstarrte. Dieses Produkt liess sich aus Alkohol umkristallisieren und lieferte nach wiederholter Kristallisation eine nahezu farblose, schwefelhaltige Substanz vom Schmp. 120-122 $^\circ$, die mit konz. Schwefelsäure eine blaue Farbreaktion zeigte und keine Depression beim Mischschmp. mit 2,6-Dimethylthianthren (30) (Lit. Schmp. 123 $^\circ$) bewirkte. Aus dem zähen dunkelbraunen Destillationsrückstand wurde durch Behandeln mit Alkohol ein weiterer Anteil dieses Produkts gewonnen, trotzdem betrug die Gesamtausbeute an reinem 2,6-Dimethylthianthren nur 0.7 g (5-6 % d. Th.).

4) in Nitromethan:

7.4 g Ditolyldisulfid in 50 ccm Nitromethan wurden mit 8.0 g Aluminiumchlorid versetzt. Unter Erwärmung wurde dabei das Gemisch blauschwarz. Es wurde 1 Stde. auf einem Wasserbad von 50° erwärmt und dabei eine leuchtend tintenblaue Lösung erhalten, die auf Eiswasser gegossen zuerst rot, dann farblos wurde. Die organische Schicht wurde in Chloroform aufgenommen, abgetrennt und mit Wasser und verd. Kalilauge gewaschen und über CaCl_2 getrocknet. Chloroform und Nitromethan wurden unter vermindertem Druck abdestilliert und der ölige Rückstand mit Wasser behandelt, wobei er zäh wurde, jedoch nicht kristallisierte. Dieses Produkt wurde mit Äther extrahiert und aus der ätherischen Lösung nach Verdunsten ein nur zögernd kristallisierendes zähes Öl erhalten. Durch wiederholte Kristallisation aus wenig heissem Alkohol wurden 3.2 g einer schwefelhaltigen Substanz vom Schmp. 121-123 $^\circ$ gewonnen, die mit konz. Schwefelsäure eine blaue Farbreaktion zeigte und keine Depression beim Mischschmp. mit 2,6-Dimethylthianthren gab. Ausbeute: 43% d. Th..

Fig. 1

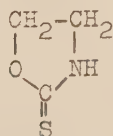
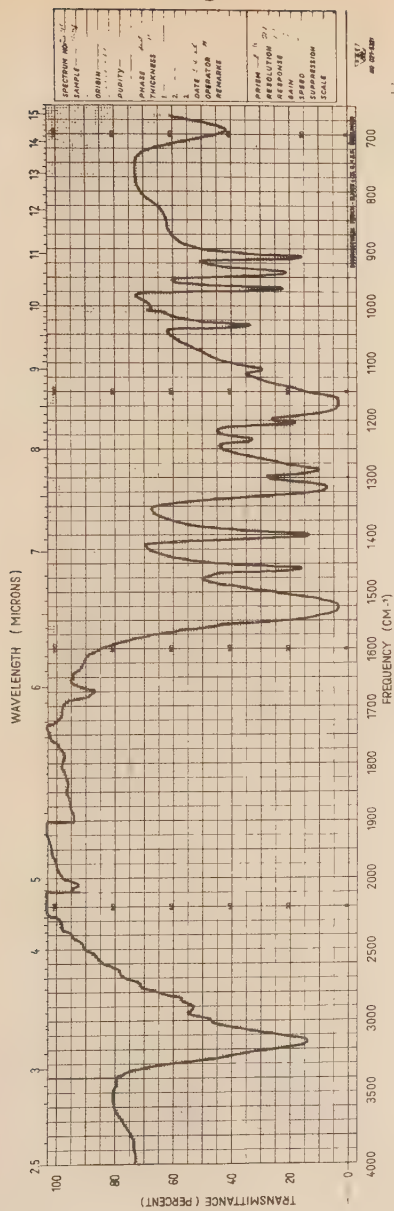
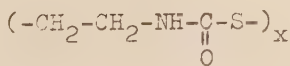
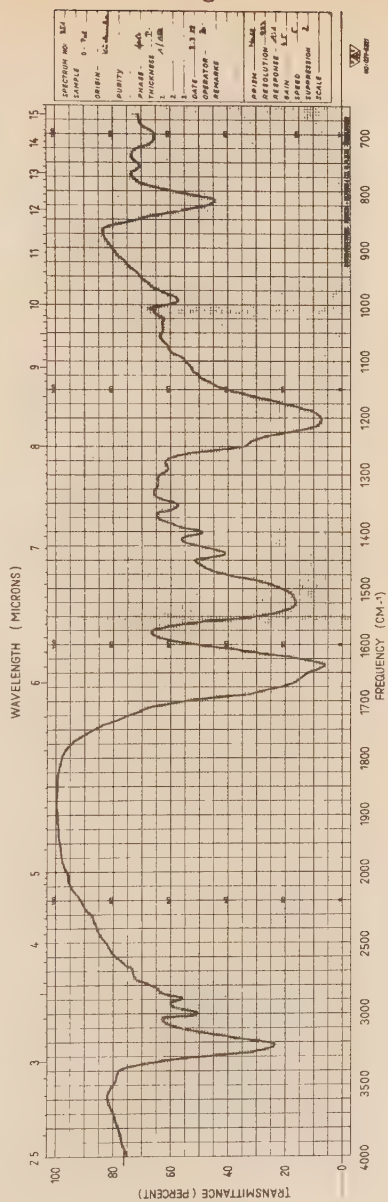
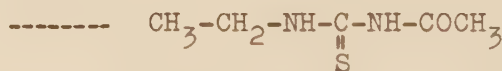
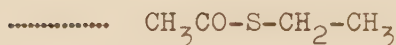
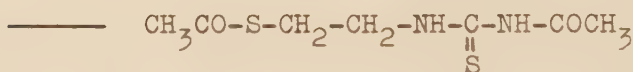
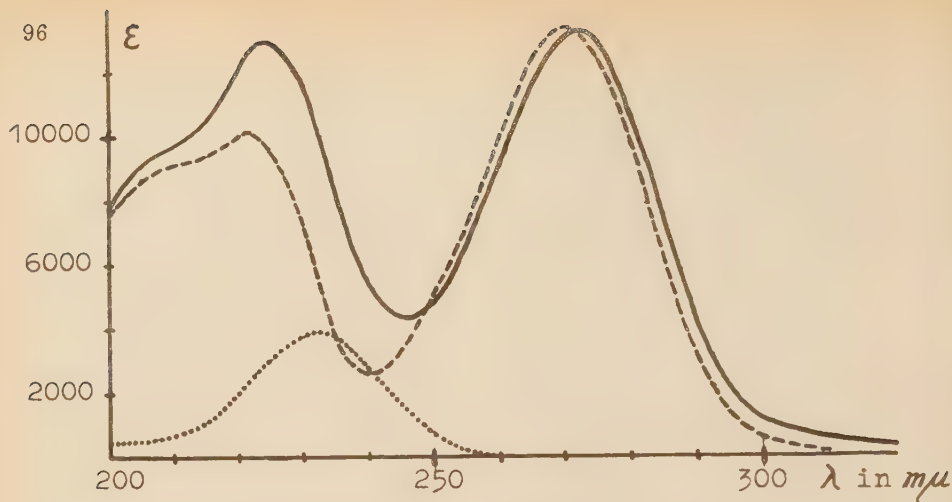


Fig. 2





(in Äthanol vermessen)

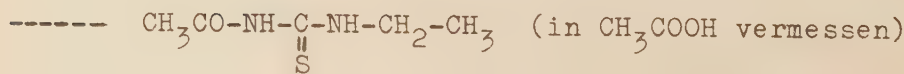
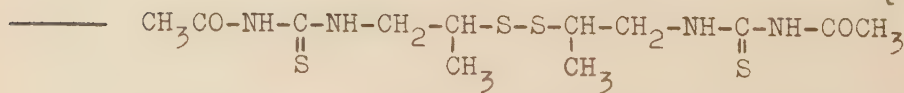
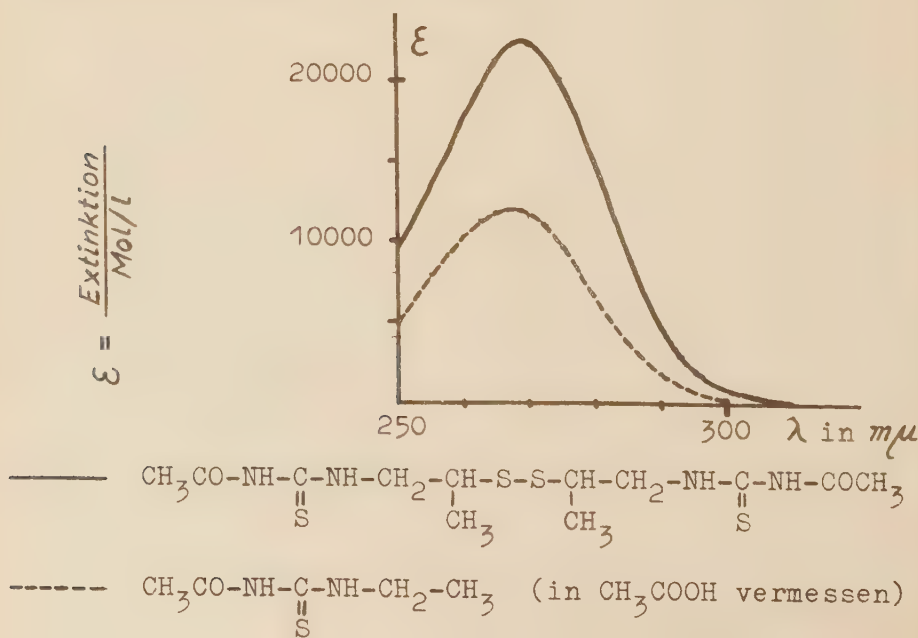


Fig.9

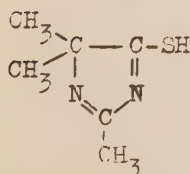
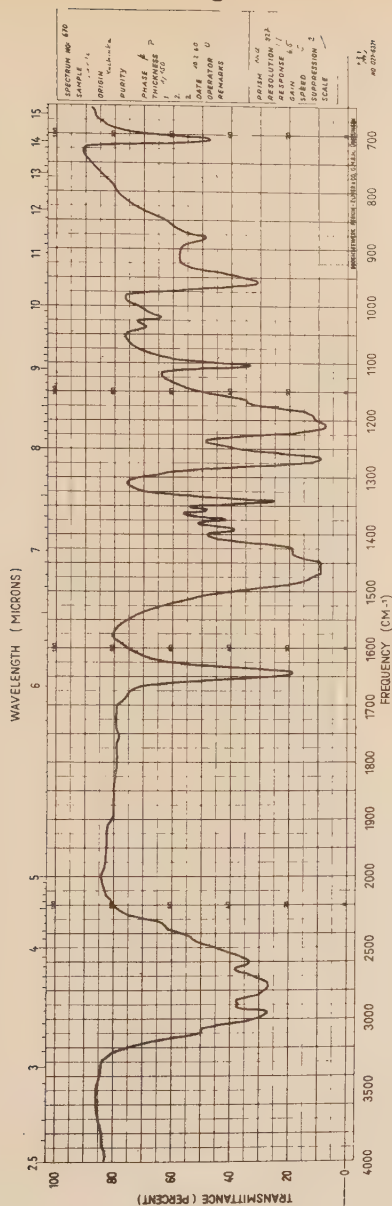
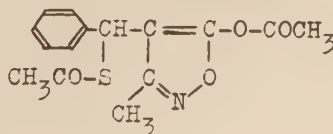
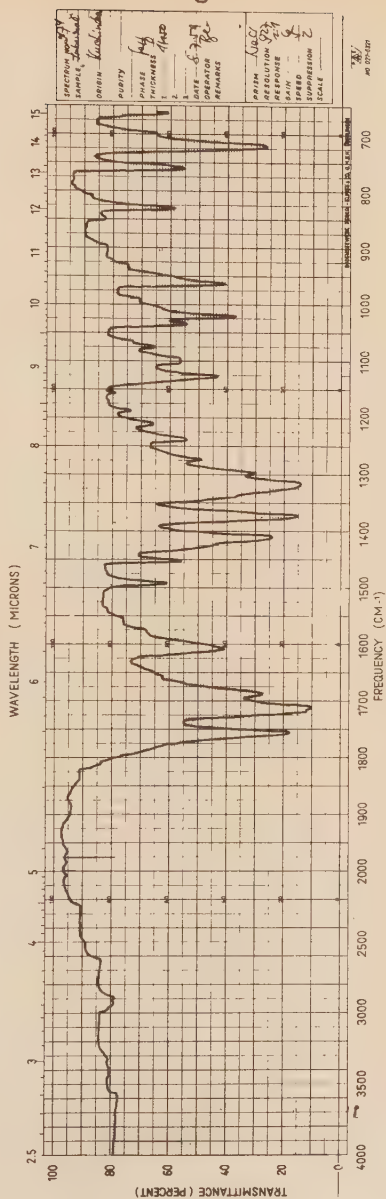


Fig.10



LITERATURVERZEICHNIS

- (1) FRY, E.: J. org. Chemistry 15, 438 (1950)
- (2) BAUDISCH, J.: Dissertation München (1957)
- (3) TAKEDA, J.: J. Pharm. Soc. Japan Nr. 426, 691 (1917)
- (4) GABRIEL, S. und Th. HEYMANN:
Chem. Ber. 23, 2493 (1890)
- (5) PINNER, A.: Die Iminoäther und ihre Derivate,
Verlag Oppenheimer, Berlin (1892)
- (6) CRAMER, F., K. PAWELZIK und H. J. BALDAUF:
Chem. Ber. 91, 1049 (1958)
- (7) HAMER F. M. und R. J. RATHBONE:
C. A. 36, 4767 (1942)
Brit. Pat. 541, 330 (1941)
- (8) PFANZ, H. und G. KIRCHNER:
Liebigs Ann. Chem. 614, 149 (1958)
- (9) SCHMIDT, E., E. KAMMERL, D. ROSS und F. ZALLER:
Liebigs Ann. Chem. 594, 233 (1955)
- (10) GABRIEL, S. und G. ESCHENBACH:
Chem. Ber. 30, 2495 (1897)
- (11) RODD, E. H.: Chemistry of Carbon Compounds,
Vol. I (B), 341 (1952)
- (12) KLEEKAMM, F.: Dissertation München (1955)
- (13) SCHÖBERL, A. und M. KAWOHL:
Mh. Chem. 88, 478 (1957)
- (14) BEHRINGER, H. und P. ZILLIKENS:
Liebigs Ann. Chem. 574, 140 (1951)
- (15) HAUSER, L.: Dissertation München (1954)
- (16) ETTLINGER, M. G.: J. Amer. chem. Soc. 72, 4699 (1950)
- (17) DIXON, A. E. und J. TAYLOR:
J. chem. Soc. (London) 117, 720 (1920)
- (18) AUBERT, P., E. B. KNOTT und L. A. WILLIAMS:
J. chem. Soc. (London) 1951, 2185

- (19) HARRIES, C. und M. WEISS:
Liebigs Ann. Chem. 327, 355 (1903)
- (20) COOK, A. H., G. HARRIS, Sir IAN HEILBRON und G. SHAW:
J. chem. Soc. (London) 1948, 1056
- (21) STEIN, H. W.:
Dissertation München (1948)
- (22) DAKIN, H. D. und R. WEST:
J. biol. Chemistry 78, 91 (1928)
- (23) DYSON, P. und D. HAMMICK:
J. chem. Soc. (London) 1937, 1724
ASHWORTH, M. R. F., R. P. DAFFERN und D. HAMMICK:
J. chem. Soc. (London) 1939, 809
- (24) ELDERFIELD, R. G.:
Heterocyclic Compounds, Vol. 5, 476
- (25) BÜLOW, C. und A. HECKING:
Chem. Ber. 44, 238 (1911)
- (26) BAUMANN, E. und C. PREUSSE:
Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 5, 309 (1881)
- (27) MILLS, G. C. und J. L. WOOD:
J. biol. Chemistry 219, 1 (1957)
- (28) BEHRINGER, H. und E. FACKLER:
Liebigs Ann. Chem. 564, 73 (1949)
- (29) PARKER, A. J. und N. KHARASH:
Chem. Reviews 59, 583, 590, 595 (1959)
- (30) FRIES, K. und W. VOLK: Chem. Ber. 42, 1170 (1909)
PRESCOTT, W. G. und S. SMILES:
J. chem. Soc. (London) 99, 640 (1911)
- (31) BÖESEKEN, J., D. KONING und D. A. WITTOP:
Science (New York) 30, 126 (1911)
- (32) TARBELL, D. S. und D. P. HARNISH:
Chem. Reviews 49, 8 (1951)
- (33) OTTO, R.:
Chem. Ber. 13, 1272 (1880)
- (34) PINNER, A. und Fr. KLEIN:
Chem. Ber. 11, 4 (1878)
- (35) BEHRINGER, H. und H. TAUL:
Chem. Ber. 90, 1406 (1957)

- (36) ROSEN, A. A.: J. Amer. chem. Soc. 74, 2994 (1952)
- (37) FRÄNKEL, S. und M. CORNELIUS:
Chem. Ber. 51, 1654 (1918)
- (38) ETTLINGER, M. G.: J. Amer. chem. Soc. 72, 4792 (1950)
- (39) TSCHERNIAC, J. und C. H. NORTON:
Chem. Ber. 16, 345 (1883)
- (40) KNORR, L. und P. RÖSSLER:
Chem. Ber. 36, 1278 (1903)
- (41) COBLENTZ, W. und GABRIEL, S.:
Chem. Ber. 24, 1123 (1891)
- (42) KLASON, H.: C. 1890, 344
- (43) WHEELER, H. L., B. H. NICOLET und T. B. JOHNSON:
J. Amer. chem. Soc. 46, 456 (1911)
- (44) TRAUMANN, V.: Liebigs Ann. Chem. 249, 31 (1888)
- (45) OCHIAI, E. und F. NAGASAWA:
Chem. Ber. 72, 1470 (1939)
- (46) GIBBS, E. M. und F. A. ROBINSON:
J. chem. Soc. (London) 1945, 925
- (47) EDMAN, P.: Acta. Chem. Scand. 4, 277/283 (1950)
- (48) TSCHERNIAC, J.: Chem. Ber. 25, 2607 (1892)
- (49) DAKIN, H. D.: J. chem. Soc. (London) 107, 434 (1915)
- (50) KING, J. A., FREEMANN und H. McMILLAN:
J. Amer. chem. Soc. 72, 833 (1950)
- (51) BERGMANN, M., F. STERN und Ch. WITTE:
Liebigs Ann. Chem. 449, 277 (1926)
- (52) ZENTMYER, D. T. und E. C. WAGNER:
J. org. Chemistry 14, 967 (1949)
- (53) GULEWITSCH, W. und Th. WASMUS:
Chem. Ber. 39, 1181 (1906)
- (54) HELLSING, G.: Chem. Ber. 37, 1921 (1904)
- (55) HUBACHER, K.: Liebigs Ann. Chem. 259, 228 (1890)
GABRIEL, S.: Chem. Ber. 43, 1287 (1910)

- (56) DAKIN, H. D. und R. WEST:
J. biol. Chemistry 78, 97 (1928)
- (57) CLAISEN, L.:
Chem. Ber. 36, 3665 (1903)
- (58) CLAISEN, L.:
Liebig's Ann. Chem. 297, 1, 81 (1897)
- (59) SHAW, G.:
J. chem. Soc. (London) 1950, 720
- (60) DAINS, F. B. und E. L. GRIFFIN:
J. Amer. chem. Soc. 35, 959 (1913)
- (61) BIRCH, S. F. und W. S. NORRIS:
J. chem. Soc. (London) 127, 1941 (1925)
- (62) CHERBULIEZ, E. und Pl. PLATTNER:
Helv. chim. Acta. XII, 317 (1929)
- (63) TOENNIES, G. und J. KOLB:
Analytic. Chem. 23, 823 (1951)
- (64) HARTIGAN, R. H. und J. B. CLOKE:
J. Amer. chem. Soc. 67, 709 (1945)
- (65) BOYLAND, E., P. SIMS und J. B. SOLOMON:
Biochem. J. 68, 440 (1958)
- (66) KNIGHT, R. H. und L. YOUNG:
Biochem. J. 70, 111 (1958)
- (67) BARNES, M. M., S. P. JAMES und B. P. WOOD:
Biochem. J. 71, 680 (1958)
- (68) BRAY, H. G., T. J. FRANKLIN und S. P. JAMES:
Biochem. J. 73, 465 (1959)

L E B E N S L A U F

Am 7. Juli 1930 wurde ich als Sohn des Ing. Karl Kuchinka und seiner Ehefrau Margarete geb. Novotny in Mähr. - Ostrau geboren.

Nach der Volksschule besuchte ich bis 1944 die Oberschule in Mähr. - Ostrau. 1946 wurde ich nach einjähriger Internierung in der CSR nach Bayern ausgesiedelt und beendete hier mein Oberschulstudium 1950 mit dem Abitur an der Oberrealschule in Scheinfeld.

Im Wintersemester 1950/51 begann ich mein Studium an der Universität München mit Physik und Mathematik, wechselte jedoch nach zwei Semestern zur Chemie. Die Diplomchemiker-Vorprüfung legte ich im März 1954, die Diplomchemiker-Hauptprüfung im Mai 1957 ab.

Anschliessend führte ich die Diplomarbeit, die ich im Mai 1958 beendete, und die vorliegende Doktorarbeit auf Anregung von Herrn Prof. Dr. H. Benninger im organisch-chemischen Institut der Universität München aus.

